

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 268**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/4745** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2009 E 09765124 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2012 EP 2373650**

54 Título: **Derivados de fenantrolina triplemente sustituidos para el tratamiento de enfermedades o estados neurodegenerativos o hematológicos, o cáncer**

30 Prioridad:

**10.12.2008 EP 08382073**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**15.03.2013**

73 Titular/es:

**NOSCIRA, S.A. (100.0%)  
Avenida de la Industria, 52  
28760 Tres Cantos, Madrid, ES**

72 Inventor/es:

**MEDINA PADILLA, MIGUEL;  
CASTRO MORERA, ANA;  
SÁNCHEZ-QUESADA, JORGE;  
GARCÍA PALOMERO, ESTHER;  
ALONSO CASCÓN, MERCEDES;  
HERRERO SANTOS, SUSANA;  
VELA RUIZ, MARTA;  
USÁN EGEA, PAOLA y  
RODRÍGUEZ VILLANUEVA, ANA LUISA**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 398 268 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de fenantrolina triplemente sustituidos para el tratamiento de enfermedades o estados neurodegenerativos o hematológicos o cáncer.

**CAMPO DE LA INVENCIÓN**

5 La presente invención se refiere al uso de algunos derivados de fenantrolina triplemente sustituidos para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad o estado neurodegenerativo o hematológico, particularmente la enfermedad de Alzheimer (EA). Adicionalmente, se proporcionan nuevos derivados de fenantrolina triplemente sustituidos, procedimientos para preparar tales compuestos y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

10 La EA y la enfermedad de Parkinson (EP) son las enfermedades neurodegenerativas progresivas más frecuentes, afectando a millones de personas en todo el mundo. Debido a que un porcentaje significativo de pacientes comparten síntomas clínicos y patológicos comunes para ambas entidades, esto parece indicar la existencia de un mecanismo patológico común.

15 Se sabe que el estrés oxidativo está implicado en muchas enfermedades, incluyendo aterosclerosis, enfermedad de Parkinson y EA, y también puede ser importante en el envejecimiento.

Las especies reactivas de oxígeno (ERO), tales como el radical de oxígeno superóxido ( $O_2^-$ ) o peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), se producen durante procesos metabólicos normales y realizan varias funciones útiles (*Reactive oxygen species and the central nervous system*, Halliwell B., *J. Neurochem.*; 1992, 59 859: 1609-1623). Las células están dotadas de varios mecanismos para controlar los niveles de estos agentes oxidativos, por ejemplo, la superóxido dismutasa (SOD), el glutatión o la vitamina E. En condiciones fisiológicas normales, existe un equilibrio entre las ERO y estos mecanismos antioxidativos. Una producción excesiva de ERO y una pérdida de la eficacia de las defensas antioxidativas pueden conducir a estrés oxidativo celular y por tanto a estados patológicos en las células y provocar daño tisular. Parece que se produce este acontecimiento más drásticamente en neuronas, debido a su alta tasa de actividad metabólica, y por tanto parece que está relacionado con una serie de procesos, enfermedades y síndromes degenerativos, por ejemplo, EA, EP, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y esquizofrenia (*Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration*, Schulz et al., *Eur. J. Biochem.*; 2000, 267, 4904-4911). Se han relacionado también otras enfermedades o estados patológicos con el estrés oxidativo, tales como la enfermedad de Huntington (*Oxidative damage in Huntington's disease*, Segovia J. y Pérez-Severiano F, *Methods Mol. Biol.*; 2004; 207: 321-334), lesiones cerebrales, tales como accidente cerebrovascular e isquemia, (*Oxidative Stress in the Context of Acute Cerebrovascular Stroke*, El Kossi et al., *Stroke*; 2000; 31: 1889-1892), diabetes (*Oxidative stress as a therapeutic target in diabetes: revisiting the controversy*, Wiernsperger NF, *Diabetes Metab.*; 2003; 29, 579-85), esclerosis múltiple (*The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: the need for effective antioxidant therapy*, Gilgun-Sherki Y. et al., *J. Neurol.*; 2004; 251 (3): 261-8), epilepsia (*Oxidative injury in epilepsy: potential for antioxidant therapy?*, Costello D.J. y Delanty N., *Expert. Rev. Neurother.*; 2004; 4(3):541-553), aterosclerosis (*The oxidative stress hypothesis of atherogenesis*, Iuliano L., *Lipids*; 2001; 36 suppl.: S41-44), ataxia de Friedreich (*Oxidative stress mitochondrial dysfunction and cellular stress response in Friedreich's ataxia*, Calabrese et al., *J. Neurol. Sci.*; 2005, 233, 145-162), insuficiencia cardiaca (*Oxygen, oxidative stress, hypoxia and heart failure*, Giordano F.J., *J. Clin. Invest.*; 2005; 115 (3): 500-508), cancer (*ROS stress in cancer cells and therapeutic implications*, Pelicano et al., *Drug Resistance Updates*, 2004, 7(2), 97-110) y progresión tumoral (*The signaling mechanism of ROS in tumor progression*, Wu W.S., *Cancer and metastasis reviews*, 2006, 25(4), 695-705). Los tratamientos que conducen a una potenciación de los mecanismos antioxidativos pueden ralentizar la evolución de algunas de las enfermedades mencionadas.

Otro tipo de estrés celular es el estrés del retículo endoplasmático (RE). El RE es un orgánulo intracelular representado por una extensa red formada por cisternas y microtúbulos y que se extiende desde la envuelta nuclear hasta la superficie celular en todas las células eucariotas. El RE desempeña varias funciones vitales: el RE rugoso es el lugar para la síntesis de proteínas y los cambios postraduccionales para el plegamiento correcto de proteínas, el RE es la ruta de transporte común para enviar proteínas a su destino apropiado dentro de la célula y es también un depósito de  $Ca^{2+}$ . Las alteraciones en la función del RE conducen a la acumulación de proteínas no plegadas dentro del RE, induciendo un estado denominado generalmente estrés del RE. Estas alteraciones pueden producirse no sólo por un desequilibrio bioquímico sino también por una alteración en la homeostasis del  $Ca^{2+}$  del RE. Algunos estudios (*Glycogen synthase kinase 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) mediates 6-hidroxidopamine-induced neuronal death*, Chen et al., *FASEB J.* 2004;18(10):1162-4) demuestran que el estrés del RE activa la enzima glicógeno sintasa cinasa 3 $\beta$ , una enzima implicada en el proceso neurodegenerativo que se produce en pacientes con EA.

La desaparición de las células tumorales es un acontecimiento importante en la eliminación de células malignas anormales y proporciona un importante mecanismo de supresión tumoral natural. Las anomalías que incapacitan estos procesos finamente ajustados proporcionan una gran ventaja para los clones del cáncer para conseguir evitar a los sistemas de control fisiológico y de intervención terapéutica. Aunque los datos disponibles actualmente indican que la eliminación de células malignas a menudo depende de las clásicas vías apoptóticas (vía mitocondrial y/o receptores

de muerte), la evidencia de que las vías alternativas apoptóticas y no apoptóticas pueden efectivamente contribuir a la muerte celular del tumor es cada vez mayor. Entre estos mecanismos, la evidencia experimental indica que RE y el aparato de Golgi pueden activar el mecanismo de pro-supervivencia (recuperación), así como los programas de suicidio celular si el umbral de la señalización de estrés se supera. Es así concebible que el frágil equilibrio de las proteínas que trafican entre varios compartimentos subcelulares proporciona una excepcional oportunidad terapéutica (*ER-Golgi network—a future target for anti-cancer therapy*, Wlodkowic D. et al., 2009, *Leukemia Research*, 33(11), 1440-1447).

La neurotoxina catecolaminérgica 6-hidroxidopamina (6-OHDA) se forma de manera endógena en pacientes que padecen la enfermedad de Parkinson. La 6-OHDA tiene dos modos de acción: forma fácilmente radicales libres y es un potente inhibidor de los complejos I y IV de la cadena respiratoria mitocondrial. Se usan modelos de 6-OHDA para producir un amplio espectro de déficits neuroquímicos y de comportamiento que caracterizan a la degeneración por DA en seres humanos, especialmente para la EP (por ejemplo Glinka Y et al, "Mechanism of 6-hidroxidopamine neurotoxicity", *J Neural Transm Suppl.* 1997;50:55-66; Willis GL et al, "The implementation of acute versus chronic animal models for treatment discovery in Parkinson's disease" *Rev Neurosci.* 2004;15(1):75-87).

Un signo común de las enfermedades neurodegenerativas es la acumulación y los depósitos de proteínas plegadas de manera errónea que afectan a varias rutas de señalización que conducen finalmente a la muerte neuronal. Algunos autores (*ER stress and neurodegenerative diseases*, Lindholm et al., *Cell Death and Differentiation*; 2006; 13: 385-392) consideran que el estrés de RE está relacionado con varias enfermedades neurodegenerativas tales como EP, EA, ELA y encefalopatías espongiiformes transmisibles (EET).

En vista de lo anterior, un enfoque interesante para desarrollar nuevos compuestos farmacéuticos para tratar enfermedades neurodegenerativas puede ser diseñar compuestos que inhiben el estrés oxidativo celular.

El amiloide beta ( $A\beta$ ) es un péptido que es el constituyente principal de las placas de amiloide en los cerebros de pacientes con EA. Aparecen placas similares en algunas variantes de la demencia de cuerpos de Lewy y en miositis de cuerpos de inclusión, una enfermedad muscular. El  $A\beta$  también forma agregados que recubren vasos sanguíneos cerebrales en la angiopatía amiloide cerebral.

El  $A\beta$  se forma tras la escisión secuencial de la proteína precursora del amiloide (APP) por las  $\beta$ - y  $\gamma$ -secretasas. Se producen o bien  $A\beta_{42}$  o bien  $A\beta_{40}$  dependiendo de dónde se produce la escisión. La APP es una glicoproteína transmembrana. Las mutaciones autosómicas dominantes en la APP producen una EA hereditaria de aparición temprana, probablemente como resultado del procesamiento proteolítico alterado. Se ha implicado a los aumentos en los niveles de  $A\beta$  total en la patogenia tanto de EA familiar como esporádica [*Soluble Amyloid  $\beta$  Peptide Concentration as a Predictor of Synaptic Change in Alzheimer's Disease*, L. et al., *The American Journal of Pathology*, Lue, L; 1999, 155(3):853-662].

Según la "hipótesis del amiloide", aceptada por la mayoría de los investigadores, las placas son responsables de la patología de la EA. También se observan depósitos intracelulares de proteína tau en la enfermedad, y también pueden estar implicados. Los oligómeros que se forman en la ruta del amiloide, en vez de las fibrillas maduras, pueden ser la especie citotóxica.

Por tanto, el desarrollo de inhibidores de la secreción de amiloide beta es una estrategia actual para encontrar tratamientos para enfermedades en las que está implicada la amiloidosis, tales como EA, EP, enfermedad de Huntington, EET, enfermedades priónicas, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y encefalopatía espongiiforme bovina.

Por otra parte, se usan quelantes de hierro para tratar algunas clases de enfermedades hematológicas, tales como talasemia, anemia, anemia aplásica, síndrome mielodisplásico, diabetes, anemia de Diamond-Blackfan, drepanocitosis, trastornos hematológicos que requieren transfusiones regulares de glóbulos rojos, disfunción cardíaca inducida por hierro e insuficiencia cardíaca inducida por hierro.

Metales tales como el hierro pueden realizar un ciclo redox en el que puede aceptarse o donarse por el metal un único electrón. Esta acción cataliza reacciones que producen radicales reactivos y pueden producir especies reactivas de oxígeno. Las reacciones más importantes son probablemente la reacción de Fenton y la reacción de Haber-Weiss, en la que se produce radical hidroxilo a partir de hierro reducido y peróxido de hidrógeno. El radical hidroxilo entonces puede conducir a modificaciones de aminoácidos (por ejemplo, formación de meta-tirosina y orto-tirosina a partir de fenilalanina), hidratos de carbono, iniciar la peroxidación de lípidos y oxidar nucleobases. La mayoría de las enzimas que producen especies reactivas de oxígeno contienen uno de estos metales. La presencia de tales metales en sistemas biológicos en una forma no complejada (no en una proteína u otro complejo de metal protector) puede aumentar significativamente el nivel de estrés oxidativo. Por tanto, es deseable que los ligandos quelantes para el tratamiento de estados según la invención muestren una preferencia hacia Fe(II) en vez de Fe(III).

Se han usado los quelantes de hierro deferoxamina y deferiprona en seres humanos desde los años 70 y los últimos 80, respectivamente, y recientemente se ha usado un nuevo fármaco, deferasirox, en seres humanos. Se ha demostrado que la deferoxamina es eficaz en la talasemia mayor, drepanocitosis y otros trastornos hematológicos para

los que los trastornos hematológicos, pero sólo puede administrarse por vía subcutánea [*Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions, Blood; Neufeld, E.L., 2006, 107(9): 3436-3441*]. El deferasirox, aprobado en los EE.UU. para tratar una sobrecarga de hierro crónica debida a transfusiones de sangre, ha mostrado un éxito de moderado a bueno [New advances in Iron Chelation Therapy, Cohen, A.R. ; Hematology, 2006, 42-47]. También se esta usando terapia de combinación con deferiprona y deferoxamina. Sin embargo, se han asociado efectos secundarios con el uso de estos fármacos; la deferiprona produce a menudo síntomas gastrointestinales, artritis erosiva, neutropenia y en algunos casos agranulocitosis; la deferiprona requiere de ese modo un hemograma completo semanal y suministros auxiliares para infusión, de modo que se requiere una monitorización estrecha; la deferoxamina presenta síntomas gastrointestinales y dolor articular y el deferasirox es costoso. Por tanto, sigue habiendo todavía una necesidad de quelantes de hierro terapéuticos adicionales para su uso en estas enfermedades hematológicas, producidos y usados con bajo coste y efectos secundarios reducidos.

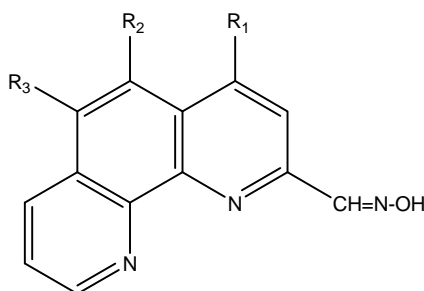
Adicionalmente, se han descrito fármacos quelantes y complejos metálicos quelantes como agentes útiles para la prevención, diagnosis y tratamiento de cáncer. Las células cancerígenas y las células normales requieren iones metálicos esenciales como el hierro, el cobre y el zinc para el crecimiento y proliferación. Los quelantes pueden dirigir las rutas metabólicas de las células cancerígenas a través del control de las proteínas involucradas en la regulación de estos metales y de otras moléculas involucradas en el control del ciclo celular, angiogénesis y supresión metastásica. Otros objetivos incluyen la inhibición de proteínas específicas como la reductasa ribonucleotida involucrada en la síntesis de ADN, la inhibición del daño de los radicales libres sobre el ADN causada por centros catalíticos de hierro y cobre, la inhibición del crecimiento microbiano en pacientes con cáncer inmunocomprometidos y la decorporación de otros metales tóxicos y radioactivos que causan cáncer. Aunque se ha demostrado que muchos quelantes experimentales son efectivos como agentes anti-cancer, sólo unos pocos, como dexrazoxano, deferoxamina (DFO) y triapina, han alcanzado el estadio de testeo clínico o aplicación (*Chelators controlling metal metabolism and toxicity pathways: applications in cancer prevention, diagnosis and treatment, Kontoghiorghes G.J. et. al., Hemoglobin, 2008, 32(1-2), 217-27*).

Se conoce bien que los derivados de fenantrolina presentan buenas propiedades quelantes de hierro. Se muestran algunos derivados de fenantrolina en la patente PL76345. Sería sumamente recomendable encontrar nuevos derivados de fenantrolina que puedan mostrar propiedades mejoradas en la quelación de metal de hierro con el fin de proporcionar una capacidad potenciada para tratar las enfermedades hematológicas mencionadas y para prevenir, diagnosticar y tratar el cáncer.

### 30 SUMARIO DE LA INVENCION

Los autores de la presente invención han encontrado una nueva familia de compuestos, concretamente derivados de fenantrolina triplemente sustituidos, definidos por la fórmula (I) tal como se detalla a continuación, que abarcan las propiedades de protección frente al estrés oxidativo, particularmente frente a la muerte celular por peróxido de hidrógeno y muerte celular por 6-hidroxidopamina, que tienen un efecto neuroprotector frente a la toxicidad de  $A\beta$  e inhiben la secreción de  $A\beta$ . Por tanto, pueden ser útiles para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o estados neurodegenerativos. Además, estos compuestos se caracterizan por actuar como quelantes de hierro (II) específicos y por tanto también podrían usarse para tratar enfermedades hematológicas y cáncer. Adicionalmente, los compuestos no afectan a la viabilidad de la célula en concentraciones superiores a las de las activas.

Por tanto, según un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



(I)

40 en la que

$R^1$  se selecciona de  $-O-R^4$  y  $-S-R^5$ , en los que  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan de H y alquilo  $C_1-C_6$ ,

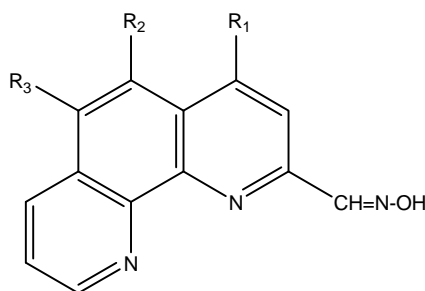
$R^2$  se selecciona de hidrógeno, halógeno, alcoxilo  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$  y  $-O-(CH_2)_n-O-R^6$ , en el que n se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5, 6 y  $R^6$  es alquilo  $C_1-C_6$ ,

45  $R^3$  se selecciona de hidrógeno y alcoxilo  $C_1-C_6$ ,

con la condición de que uno de  $R^2$  y  $R^3$  es H y el otro es diferente de H,

o cualquier sal o solvato o estereoisómero o tautómero del mismo.

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que

5  $R^1$  se selecciona de  $-O-R^4$  y  $-S-R^5$ , en los que  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan de H y alquilo  $C_1-C_6$ ,

$R^2$  se selecciona de hidrógeno, halógeno, alcoxilo  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$  y  $-O-(CH_2)_n-O-R^6$ , en el que n se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5, 6 y  $R^6$  es alquilo  $C_1-C_6$ ,

$R^3$  se selecciona de hidrógeno y alcoxilo  $C_1-C_6$ ,

con la condición de que uno de  $R^2$  y  $R^3$  es H y el otro es diferente de H,

10 o cualquier sal o solvato o estereoisómero o tautómero del mismo,

en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o estado neurodegenerativo o hematológico o cáncer.

Un aspecto adicional de la invención son los compuestos de fórmula (I) tal como se definió anteriormente para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o estado neurodegenerativo o hematológico o cáncer.

15 Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse en ensayos biológicos en los que necesita modularse la secreción de beta-amiloide. Por tanto, en otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, o cualquier sal o solvato del mismo, como reactivo para ensayos biológicos, preferiblemente como reactivo para ensayos farmacocinéticos, ensayos de cruce de la barrera hematoencefálica, ensayos de quelación, para ensayos sobre protección frente a la muerte celular inducida por peróxido de hidrógeno, 20 protección frente a la muerte celular inducida por 6-OHDA, neuroprotección frente a la toxicidad de  $A\beta$  e inhibición de la secreción de beta-amiloide.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o estado neurodegenerativo o hematológico o cáncer, comprendiendo dicho método administrar a un paciente que necesita un tratamiento de este tipo una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, sus sales, solvatos, estereoisómeros o tautómeros del mismo, o una composición farmacéutica del mismo.

25 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, sus sales o solvatos o estereoisómeros o tautómeros del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, sus sales, solvatos o estereoisómeros o tautómeros del mismo, para su uso como medicamento.

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis de los compuestos de fórmula I, sus sales o solvatos o estereoisómeros o tautómeros del mismo.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

35 En la definición anterior de compuestos de fórmula (I), los siguientes términos tienen el significado indicado:

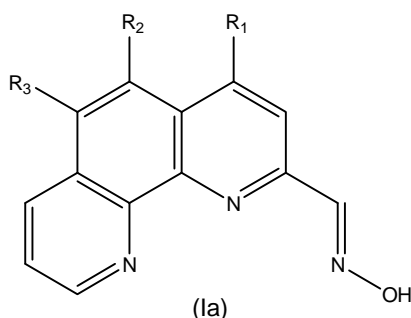
“Alquilo  $C_1-C_6$ ” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación, que tiene de uno a seis átomos de carbono, preferiblemente de uno a tres, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, etc.

“Alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” se refiere a un radical de fórmula -OR<sub>a</sub> en la que R<sub>a</sub> es un radical “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” tal como se definió anteriormente, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, etc.

“Halógeno” se refiere a bromo, cloro, yodo o flúor.

### **Compuestos de fórmula I**

- 5 Una realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en la que  
 R<sup>1</sup> se selecciona de -O-R<sup>4</sup> y -S-R<sup>5</sup>, en los que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan de H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 R<sup>2</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-R<sup>6</sup>, en el que n se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5, 6 y R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 R<sup>3</sup> se selecciona de hidrógeno y alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 10 con la condición de que uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es H y el otro es diferente de H,  
 o cualquier sal o solvato o estereoisómero o tautómero del mismo.  
 Según una realización preferida, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan de H y metilo.  
 Según otra realización preferida, R<sup>2</sup> se selecciona de hidrógeno, flúor, metilo, metoxilo y -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>.  
 Según una realización preferida adicional, R<sup>3</sup> se selecciona de hidrógeno y metoxilo.  
 15 Preferiblemente, el doble enlace del grupo oxima -CH=NOH presenta conformación E, según la siguiente fórmula estructural (Ia):



Preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) se selecciona de los siguientes compuestos:

- 20 oxima de 5-metoxi-4-metilsulfanil-[1,10]fenantrolina-2-carbaldehído  
 oxima de 5-fluoro-4-metoxi-[1,10]fenantrolina-2-carbaldehído  
 oxima de 4-metoxi-5-(2-metoxi-etoxi)-[1,10]fenantrolina-2-carbaldehído  
 oxima de 5-metil-4-metilsulfanil-[1,10]fenantrolina-2-carbaldehído  
 oxima de 6-metoxi-4-metilsulfanil-[1,10]fenantrolina-2-carbaldehído  
 oxima de 4-hidroxi-6-metoxi-[1,10]fenantrolina-2-carbaldehído.

- 25 Los compuestos de fórmula (I) pueden estar en forma de sales, preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables, o en forma de solvatos. La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a cualquier sal que tras su administración al receptor puede proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto tal como se describe en el presente documento. Sin embargo, se apreciará que las sales no farmacéuticamente aceptables también se encuentran dentro del alcance de la invención dado que éstas pueden ser útiles en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. Preferiblemente, “farmacéuticamente aceptable” se refiere a composiciones y entidades moleculares que son fisiológicamente tolerables y que no producen normalmente una reacción alérgica o similar adversa, tal como malestar gástrico, mareo y similares, cuando se administra a un ser humano. Preferiblemente, tal como se usa en el presente documento, la expresión “farmacéuticamente aceptable” significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o un gobierno estatal o enumerado en la farmacopea estadounidense u otra farmacopea reconocida generalmente para su uso en animales, y más particularmente en seres humanos.  
 30  
 35

El término “solvato” según esta invención se entiende que significa cualquier forma del compuesto activo según la invención que tiene otra molécula (lo más probablemente un disolvente polar) unido a él mediante enlaces no

covalentes. Los ejemplos de solvatos incluyen hidratos y alcoholatos, por ejemplo metanolato. Preferiblemente, los solvatos son solvatos farmacéuticamente aceptables.

La preparación de sales y solvatos puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, se sintetizan sales farmacéuticamente aceptables de compuestos proporcionados en el presente documento a partir del compuesto original, que contiene un resto básico, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácido mineral tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato y sales de adición de ácido orgánico, tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato.

Una forma farmacéuticamente aceptable preferida es la forma cristalina, incluyéndose tal forma en una composición farmacéutica. En el caso de sales y solvatos, los restos de disolvente e iónicos adicionales también deben ser no tóxicos. Los compuestos de la invención pueden presentar diferentes formas polimórficas, se pretende que la invención abarque todas de tales formas.

Los compuestos de la invención también pretenden incluir compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$  o un nitrógeno por nitrógeno enriquecido en  $^{15}\text{N}$  están dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) descrita anteriormente pueden incluir enantiómeros o diastereómeros dependiendo de la presencia de isómeros o centros quirales que dependen de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo, Z, E). Los diastereómeros, enantiómeros o isómeros individuales y mezclas de los mismos se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

#### **Usos de compuestos de fórmula (I)**

Dentro del marco de la presente invención, la expresión “enfermedad o estado neurodegenerativo” significa cualquier enfermedad o estado en el que se produce neurodegeneración. Tal enfermedad o estado incluye, pero no se limita a, cualquier enfermedad o estado seleccionado de enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esquizofrenia, enfermedad de Huntington, lesiones cerebrales, tales como accidente cerebrovascular e isquemia, esclerosis múltiple, epilepsia, ataxia de Friedreich, encefalopatías espongiiformes, amiloidosis, demencia vascular, taupatías, parálisis supranuclear progresiva, degeneración lobular frontotemporal, parkinsonismo panencefálico esclerosante subagudo, parkinsonismo postencefálico, encefalitis pugilística, complejo de parkinsonismo-demencia de Guam, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal, demencia asociada al SIDA, esclerosis múltiple, trastornos del estado de ánimo tales como depresión, esquizofrenia y trastornos bipolares, estimulación de la recuperación funcional tras accidente cerebrovascular y lesión cerebral, especialmente lesión cerebral traumática. En un aspecto preferido de la invención, la enfermedad o estado neurodegenerativo es la enfermedad de Alzheimer.

Dentro del marco de la presente invención, la expresión “enfermedad o estado hematológico” significa cualquier enfermedad o estado en el que se producen trastornos de la sangre y de los tejidos que forman la sangre. En una realización preferida, la enfermedad o estado hematológico se selecciona de talasemia, anemia, anemia aplásica, anemia de Diamond-Blackfan, drepanocitosis, trastornos hematológicos que requieren transfusiones regulares de glóbulos rojos, síndrome mielodisplásico, disfunción cardíaca inducida por hierro, insuficiencia cardíaca inducida por hierro y diabetes, más preferiblemente de talasemia, anemia, anemia aplásica, síndrome mielodisplásico y diabetes.

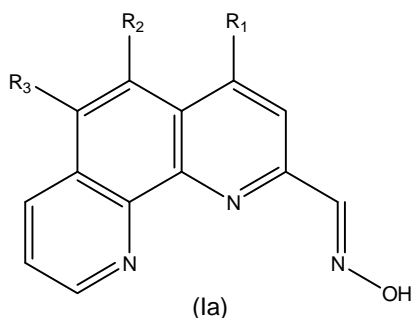
Dentro del marco de la presente invención, la expresión “cáncer” incluye cáncer de intestinos, de hígado, gástrico, de pecho, de pulmón, de ovario, de próstata, glioma cerebral, linfático, de piel, de pigmento, de la glándula tiroidea, leucemia y varios de la médula ósea.

Según una realización preferida,  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan de H y metilo.

Según otra realización preferida,  $R^2$  se selecciona de hidrógeno, flúor, metilo, metoxilo y  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_3$ .

Según una realización preferida adicional,  $R^3$  se selecciona de hidrógeno y metoxilo.

Preferiblemente, el doble enlace del grupo oxima  $-\text{CH}=\text{NOH}$  presenta conformación E, según la siguiente fórmula estructural (Ia):



En un aspecto particular, el compuesto de fórmula (I) usado en la presente invención se selecciona de los siguientes compuestos:

oxima de 5-metoxi-4-metilsulfanil-[1,10]fenantrolina-2-carbaldehído

5 oxima de 5-fluoro-4-metoxi-[1,10]fenantrolina-2-carbaldehído

oxima de 4-metoxi-5-(2-metoxi-etoxi)-[1,10]fenantrolina-2-carbaldehído

oxima de 5-metil-4-metilsulfanil-[1,10]fenantrolina-2-carbaldehído

oxima de 6-metoxi-4-metilsulfanil-[1,10]fenantrolina-2-carbaldehído

oxima de 4-hidroxi-6-metoxi-[1,10]fenantrolina-2-carbaldehído

10 Los compuestos usados en la presente invención pueden usarse con al menos otro fármaco para proporcionar una terapia de combinación. El al menos otro fármaco puede formar parte de la misma composición, o proporcionarse como una composición separada para su administración al mismo tiempo o en un momento diferente.

15 Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o estado neurodegenerativo o hematológico o cáncer, comprendiendo dicho método administrar a un paciente que necesita un tratamiento de este tipo una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), sus sales o solvatos, estereoisómeros o tautómeros del mismo, tal como se definió anteriormente o una composición farmacéutica del mismo.

20 El término "tratamiento" o "tratar" en el contexto de esta memoria descriptiva significa la administración de un compuesto o una formulación según la invención para prevenir, mejorar o eliminar la enfermedad o uno o más síntomas asociados a dicha enfermedad. "Tratamiento" también abarca prevenir, mejorar o eliminar las secuelas fisiológicas de la enfermedad.

El término "mejorar" en el contexto de esta invención se entiende que significa cualquier mejora en la situación del paciente tratado, o bien subjetiva (sensación de o en el paciente) o bien objetivamente (parámetros medidos).

### **Composiciones farmacéuticas**

25 Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, sus sales o solvatos o estereoisómeros o tautómeros del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Como se indicó anteriormente, la composición además puede contener al menos otro fármaco, para proporcionar una terapia de combinación. Este otro fármaco puede ser un compuesto biológicamente activo, especialmente cualquier otro fármaco conocido para el tratamiento de enfermedades o estados hematológicos o neurodegenerativos, o cáncer.

35 El término "vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra el principio activo. Tales vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo los de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Se emplean preferiblemente como vehículos agua o disoluciones de solución salina acuosas y disoluciones de dextrosa y glicerol acuosas, particularmente para disoluciones inyectables. Se describen vehículos farmacéuticos adecuados en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin, 1995.

40 Preferiblemente, los vehículos de la invención están aprobados por una agencia reguladora del gobierno federal o un gobierno estatal o están enumerados en la farmacopea estadounidense u otra farmacopea reconocida generalmente para su uso en animales, y más particularmente en seres humanos.



Los vehículos y sustancias auxiliares necesarios para fabricar la forma farmacéutica deseada de administración de la composición farmacéutica de la invención dependerán, entre otros factores, de la forma farmacéutica de administración elegida. Dichas formas farmacéuticas de administración de la composición farmacéutica se fabricarán según métodos convencionales conocidos por el experto en la técnica. Puede encontrarse una revisión de diferentes métodos de administración de principios activos, excipientes que van a usarse y procedimientos para producirlos en "Tratado de Farmacia Galénica", C. Faulí i Trillo, Luzán 5, S.A. de Ediciones, 1993.

Los ejemplos de composiciones farmacéuticas incluyen cualquier composición sólida (comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, etc.) o líquida (disoluciones, suspensiones o emulsiones) para administración oral, tópica o parenteral.

En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas están en forma oral. Las formas de dosificación adecuadas para administración oral pueden ser comprimidos y cápsulas y pueden contener excipientes convencionales conocidos en la técnica tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para la preparación de comprimidos, por ejemplo estearato de magnesio; disgregantes, por ejemplo almidón, polivinilpirrolidona, glicolato sódico de almidón o celulosa microcristalina; o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables tales como laurilsulfato de sodio.

Las composiciones orales sólidas pueden prepararse mediante métodos convencionales de combinación, rellenado o preparación de comprimidos. Pueden usarse operaciones de combinación repetidas para distribuir el agente activo por todas las composiciones empleando grandes cantidades de cargas. Tales operaciones son convencionales en la técnica. Los comprimidos pueden prepararse por ejemplo mediante granulación en húmedo o en seco y recubrirse opcionalmente según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular con un recubrimiento entérico.

Las composiciones farmacéuticas también pueden adaptarse para administración parenteral, tal como disoluciones estériles, suspensiones o productos liofilizados en la forma farmacéutica unitaria apropiada. Pueden usarse excipientes adecuados, tales como agentes de carga, agentes de tamponamiento o tensioactivos.

Las formulaciones mencionadas se prepararán usando métodos convencionales tales como los descritos o a los que se hace referencia en las farmacopeas española y estadounidense y textos de referencia similares.

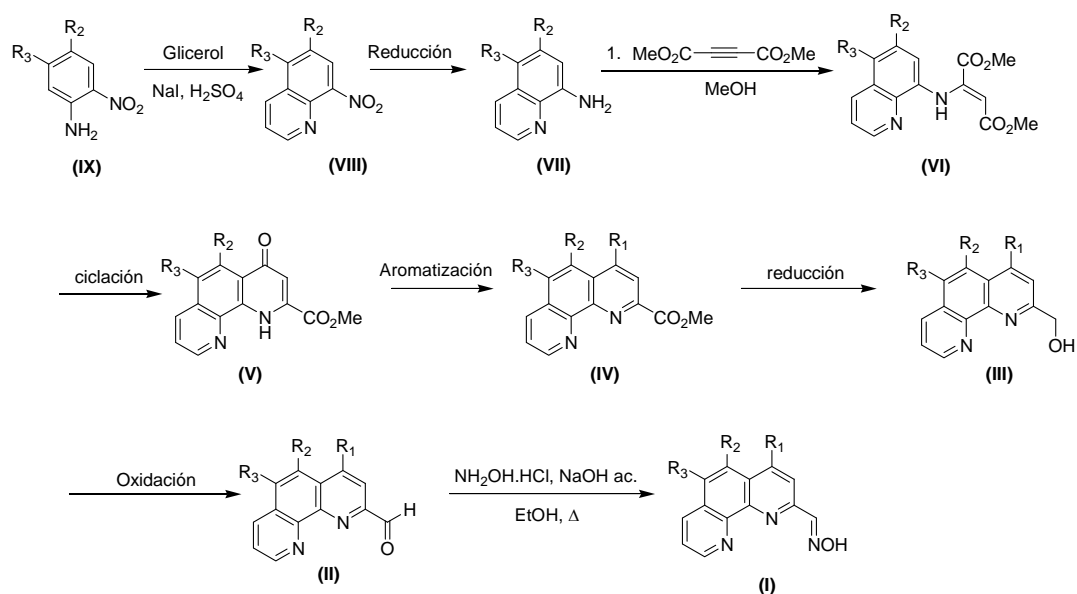
Los compuestos o composiciones de la presente invención pueden administrarse mediante cualquier método adecuado, tal como infusión intravenosa, preparaciones orales y administración intraperitoneal e intravenosa. Se prefiere la administración oral debido a la comodidad para el paciente y el carácter crónico de muchas de las enfermedades que van a tratarse.

Generalmente, una cantidad administrada eficaz de un compuesto de la invención dependerá de la eficacia relativa del compuesto elegido, la gravedad del trastorno que está tratándose y el peso del paciente. Sin embargo, se administrarán normalmente compuestos activos una o más veces al día, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 veces al día, con dosis diarias totales típicas en el intervalo de desde 0,01 hasta 1000 mg/kg/día.

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), sus sales o solvatos o estereoisómeros o tautómeros del mismo, tal como se definió anteriormente, para su uso como medicamento.

#### **Síntesis de compuestos de fórmula (I)**

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse siguiendo el esquema general mostrado a continuación:



Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante una combinación de reacciones conocidas en la técnica.

5 En una realización particular, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende convertir el grupo aldehído  $-\text{CHO}$  del compuesto de fórmula (II) en un grupo oxima, en presencia de hidroxilamina. La reacción tiene lugar preferiblemente en un disolvente prótico polar y en presencia de una base. Según otra realización preferida, la reacción se lleva a cabo en una mezcla de un alcohol, tal como etanol y una sal de sodio acuosa, tal como hidróxido de sodio.

10 En una realización particular, el compuesto de fórmula (II) puede prepararse mediante oxidación del alcohol de fórmula (III). La reacción se lleva a cabo en presencia de agentes oxidantes para oxidar alcoholes para dar aldehídos, bien conocidos por el experto en la técnica. La elección del reactivo más adecuado es una cuestión de experimentación de rutina para el experto. Sin embargo, según una realización preferida, la reacción de oxidación se lleva a cabo en presencia de cloruro de oxalilo y DMSO, seguido por tratamiento con una base, por ejemplo trietilamina.

15 En una realización particular, el compuesto de fórmula (III) puede prepararse mediante reducción del grupo carboxilato de un compuesto de fórmula (IV). La reacción se lleva a cabo en presencia de agentes reductores para reducir carboxilatos para dar alcoholes, bien conocidos por el experto en la técnica. La elección del reactivo más adecuado es una cuestión de experimentación de rutina para dicho experto. Sin embargo, según una realización preferida, la reducción se lleva a cabo en presencia de  $\text{NaBH}_4$ .

20 En una realización particular, el compuesto de fórmula (IV) puede prepararse mediante aromatización de un compuesto de fórmula (V). El experto en la técnica conoce bien varios reactivos para llevar a cabo esta reacción. La elección del reactivo más adecuado es una cuestión de experimentación de rutina para el experto. Sin embargo, según una realización preferida, la aromatización se lleva a cabo mediante calentamiento en presencia de  $\text{POCl}_3$ , de modo que se proporciona un compuesto de fórmula (IV) en la que  $\text{R}_1$  es cloro.

25 Según una realización preferida, tal compuesto puede transformarse en un compuesto de fórmula (IV) en la que  $\text{R}_1$  es  $-\text{O}-\text{R}^4$  o  $-\text{S}-\text{R}^5$ , mediante reacción con una sal de sodio del alcóxido o tiolato correspondiente de fórmula  $-\text{OR}^4$  o  $-\text{SR}^5$ , respectivamente. Como alternativa, dicha transformación puede realizarse a través de un compuesto de fórmula (III), (II) o (I).

30 Según una realización adicional, la aromatización puede tener lugar en presencia de una base y un haluro de alquilo de fórmula  $\text{R}^4\text{X}$ , en la que X es halógeno. La elección de los reactivos más adecuados es una cuestión de experimentación de rutina para el experto. Sin embargo, según una realización preferida, la base es hidruro de sodio y el haluro de alquilo es un yoduro de alquilo.

En una realización particular, el compuesto de fórmula (V) puede prepararse mediante ciclación de un compuesto de fórmula (VI), con calentamiento. En una realización adicional, el compuesto de fórmula (VI) puede prepararse mediante alquilación de una amina de fórmula (VII) en presencia de acetilendicarboxilato de metilo.

35 En una realización particular, el compuesto de fórmula (VII) puede prepararse mediante reducción del grupo nitro de un compuesto de fórmula (VIII). La reacción se lleva a cabo en presencia de agentes reductores para reducir grupos nitro para dar aminas, bien conocidos por el experto en la técnica. La elección del reactivo más adecuado es una

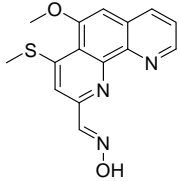
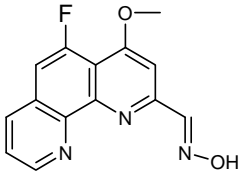
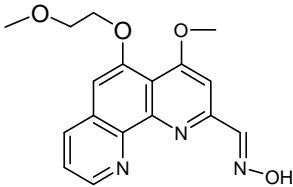
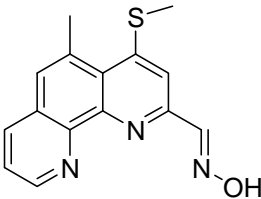
cuestión de experimentación de rutina para dicho experto. Sin embargo, según una realización preferida, la reducción se lleva a cabo en presencia de cloruro de estaño dihidratado.

En una realización particular, el compuesto de fórmula (VIII) puede prepararse mediante condensación de un compuesto de fórmula (IX) con glicerol en medios ácidos.

## 5 EJEMPLOS

En los presentes ejemplos, los siguientes compuestos de fórmula (I) se están refiriendo a:

**TABLA 1**

Compuesto	Estructura
A	
B	
C	
D	

E	
F	

### SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS

Se prepararon los compuestos de fórmula (I) según la presente invención siguiendo la estrategia de preparación general detallada a continuación.

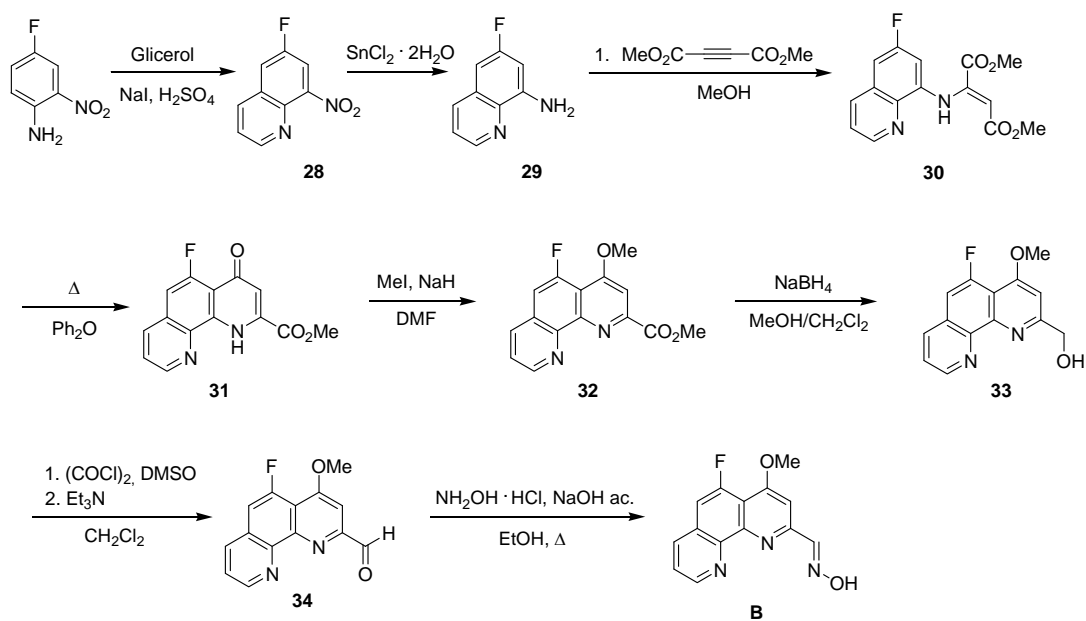
- 5 En lo siguiente, se describen las síntesis particulares de los compuestos **A** a **F**, con estructuras tal como se detalló en la tabla 1. Los compuestos intermedios se nombran en números arábigos.

Todos los reactivos usados están comercialmente disponibles.

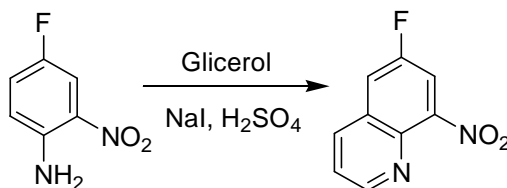
#### Ejemplo 1

#### Síntesis del derivado B de fenantrolina

- 10 Esquema de reacción:



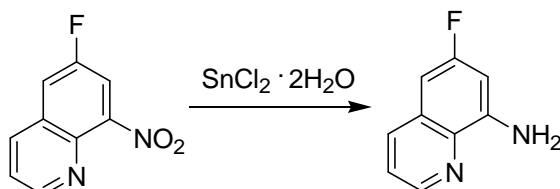
## 1. Síntesis de 6-fluoro-8-nitro-quinolina (28)



Se calentó glicerol (38,0 ml, 518,5 mmoles) a 140-150°C durante 1 hora. Se añadieron 4-fluoro-2-nitrofenilamina (30,0 g, 192 mmoles) y NaI (0,9 g, 5,8 mmoles) y se enfrió la mezcla hasta 110°C mientras que se añadía lentamente H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (23,5 ml, 441,6 mmoles) desde un embudo de adición. Se elevó la temperatura de nuevo hasta 150°C y se agitó la reacción durante 3 horas. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se añadieron agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secó la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó proporcionando la nitroquinolina **28** (14,9 g, 40%) como un sólido amarillo-marrón, que se usó en la próxima etapa sin purificación adicional.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 9,05 (dd, 1H, J= 1,76, 4,24 Hz); 8,23 (dd, 1H, J=1,65, 8,43 Hz); 7,86 (dd, 1H, J=2,75, 7,95 Hz); 7,70 (dd, 1H, J=2,78, 8,07 Hz); 7,58 (dd, 1H, J=4,35, 8,68 Hz).

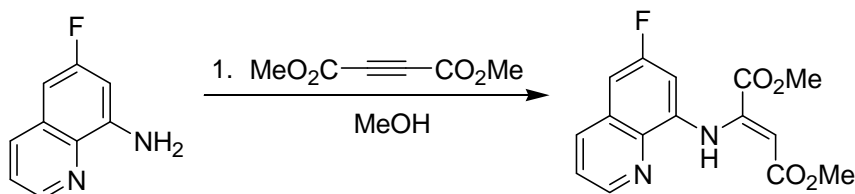
## 2. Síntesis de 6-fluoro-8-amino-quinolina (29)



A una disolución de la nitroquinolina **28** (14,9 g, 77,9 mmoles) en etanol (100 ml) se le añadió SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (53,0 g, 233,6 mmoles). Se calentó la reacción a reflujo durante 2 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se ajustó la mezcla de reacción a pH 10 mediante la adición de NaOH 1 N. Se filtraron las sales de estaño y se lavaron 4 veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron proporcionando la aminoquinolina **29** (10,6 g, 84%) como un aceite marrón.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8,68 (dd, 1H, J=1,56, 4,16 Hz); 7,99 (dd, 1H, J=1,65, 8,23 Hz); 7,37 (dd, 1H, J= 4,32, 8,23 Hz); 6,73 (dd, 1H, J= 2,6, 9,31 Hz); 6,66 (d, 1H, J= 2,61, 10,55 Hz).

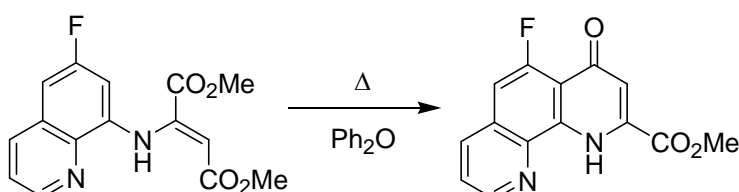
## 3. Síntesis del éster dimetilico del ácido 2-(6-fluoro-quinolin-8-ilamina)-but-2-enadioico (30)



Se añadió acetilénodicarboxilato de metilo (8,8 ml, 72,0 mmoles) sobre una disolución de la aminoquinolina **29** (10,6 g, 65,4 mmoles) en MeOH (80 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas y apareció un precipitado amarillo. Se filtró el sólido y se lavó con MeOH y hexano, proporcionando el producto intermedio **30** (11,3 g, 57%) que se usó en la próxima etapa sin purificación adicional.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 11,07 (a, 1H); 8,86 (dd, 1H, J= 1,6, 4,23 Hz); 8,07 (dd, 1H, J=1,60, 8,30 Hz); 7,46 (dd, 1H, J=4,23, 8,30 Hz); 7,04 (dd, 1H, J=2,50, 8,81 Hz); 6,65 (dd, 1H, J=2,48, 10,27 Hz); 5,66 (s, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,80 (s, 3H).

## 4. Síntesis de éster metílico del ácido 5-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,10]-fenantrolina-2-carboxílico (31)

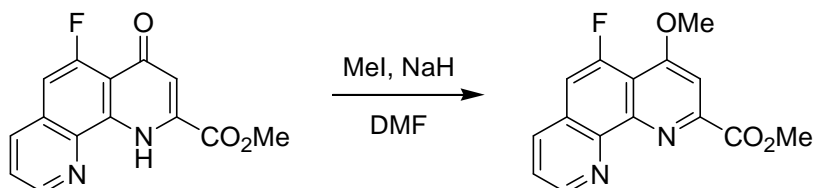


30

Se añadió lentamente una disolución del derivado de quinolina **30** (6,7 g, 22,0 mmoles) en difenil éter (20 ml) (12 minutos) a difenil éter en reflujo (100 ml). Se dejó la mezcla a reflujo durante 10 minutos adicionales, y entonces se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Se precipitó el producto mediante la adición de hexanos (300 ml). Se filtró el producto bruto y se lavó con hexanos y etil éter. Se trató el sólido obtenido con MeOH caliente hasta que se eluyó totalmente el compuesto **31** a partir de un embudo sinterizado. Tras la evaporación del disolvente, se lavó el sólido marrón obtenido con etil éter proporcionando el producto deseado **31** (2,4 g, 40%) como un sólido marrón.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 8,89 (dd, 1H,  $J=1,43, 4,29$  Hz); 8,16 (dd, 1H,  $J= 1,53, 8,28$  Hz); 7,65 (dd, 1H,  $J= 4,31, 8,28$  Hz); 7,24 (d, 1H,  $J=14,97$  Hz); 7,16 (s, 1H); 4,99 (s, 3H).

### 5. Síntesis de éster metílico del ácido 5-fluoro-4-metoxi-[1,10]fenantrolina-2-carboxílico (**32**)



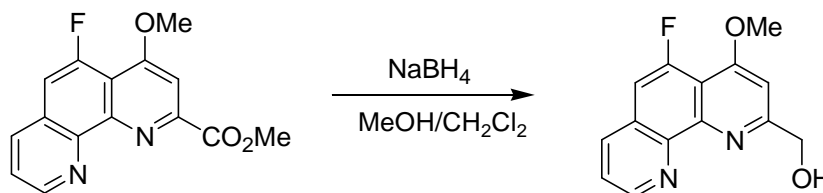
10

A una disolución de la fenantrolona **31** (500 mg, 1,83 mmoles) y NaH (60% en aceite mineral, 5,50 mmoles, 220 mg) en DMF (20 ml), se le añadió yoduro de metilo (0,45 ml, 7,32 mmoles). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se distribuyó el producto bruto en agua y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se secó la fase orgánica ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó a presión reducida. Se lavó el sólido obtenido con éter para aislar la fenantrolina **32** (286 mg, 54%), que se usó en la próxima etapa sin purificación adicional.

15

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 9,23 (dd, 1H,  $J=1,19, 4,18$  Hz); 8,09 (dd, 1H,  $J= 1,63, 8,11$  Hz); 7,94 (s, 1H); 7,67 (dd, 1H,  $J= 4,37, 8,08$  Hz); 7,47 (d, 1H,  $J=12,23$  Hz); 4,17 (s, 3H); 4,10 (s, 3H).

### 6. Síntesis de 5-fluoro-4-metoxi-[1,10]-fenantrolin-2-il]-metanol (**33**)



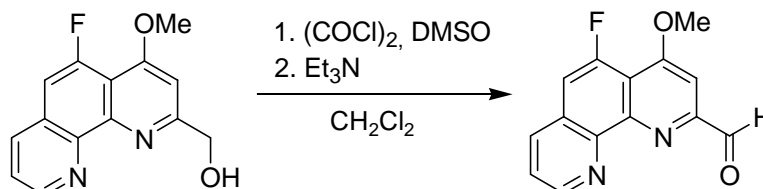
20

A una disolución del éster **32** (445 mg, 1,56 mmoles) en una mezcla de  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:5, 40 ml) a  $0^\circ\text{C}$ , se le añadió lentamente  $\text{NaBH}_4$  sólido (72 mg, 1,87 mmoles). Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se vertió la mezcla de reacción en agua, y se extrajo 3 veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se secaron las fases orgánicas combinadas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó proporcionando el alcohol **33** (346 mg, 77%) como un sólido marrón, que se usó en la próxima etapa sin purificación adicional.

25

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 9,13 (dd, 1H); 8,23 (dd, 1H,  $J= 1,58, 8,14$  Hz); 7,67 (dd, 1H,  $J=4,34, 7,73$  Hz); 7,38 (d, 1H,  $J=12,3$  Hz); 7,23 (s, 1H); 5,14 (s, 2H); 4,14 (s, 3H).

### 7. Síntesis de 5-fluoro-4-metoxi-[1,10]-fenantrolin-2-carbaldehído (**34**)



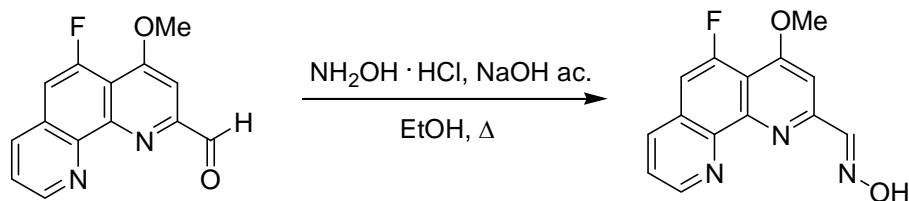
30

A una disolución 2,0 M de cloruro de oxalilo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (1,34 ml, 2,68 mmoles), se le añadió lentamente una disolución de dimetilsulfóxido en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (0,38 ml, 5,36 mmoles) bajo nitrógeno a  $-78^\circ\text{C}$ . Se agitó la mezcla durante 35 minutos y se añadió una disolución de 5-fluoro-4-metoxi-[1,10]-fenantrolin-2-il]-metanol **33** (346 mg, 1,34 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (10 ml). Tras agitar durante 2 horas a  $-78^\circ\text{C}$ , se añadió trietilamina (1,11 ml, 8,04 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se lavó la mezcla de reacción con agua, salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó obteniendo el aldehído deseado **34** (320 mg, 93%) como un sólido rojo-marrón.

35

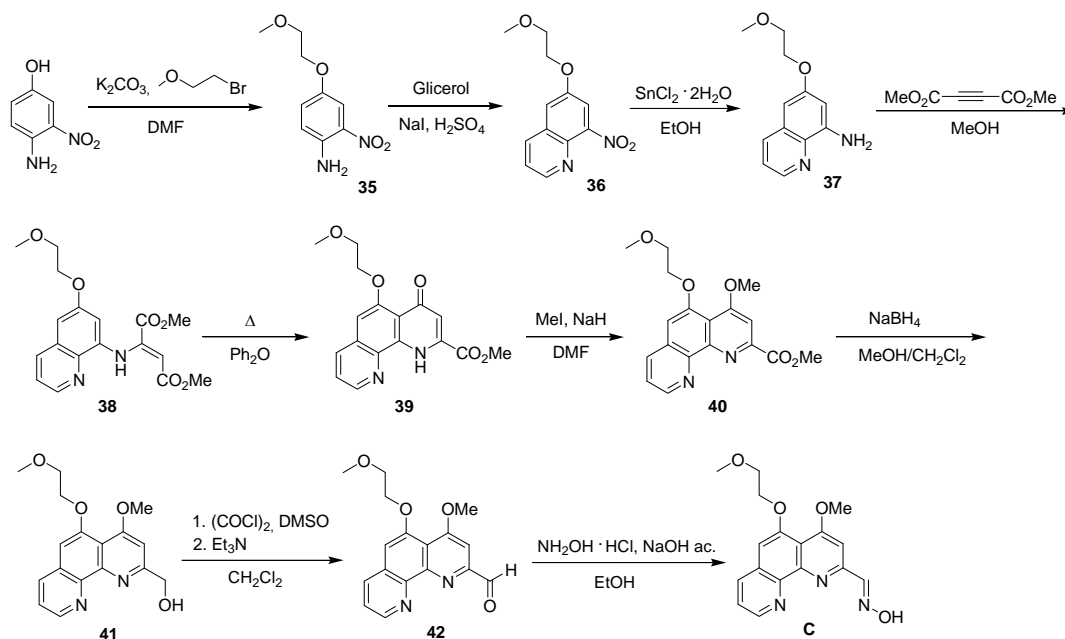
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 10,48 (s, 1H); 9,23 (dd, 1H,  $J=1,99, 4,73$  Hz); 8,23 (dd, 1H,  $J=1,70, 8,10$  Hz); 7,75 (s, 1H); 7,70 (dd, 1H,  $J= 4,30, 8,15$  Hz); 7,52 (d, 1H,  $J=12,26$  Hz); 4,19 (s, 3H).

## 8. Síntesis de oxima de 5-fluoro-4-metoxi-[1,10]-fenantrolina-2-carbaldehído (B)

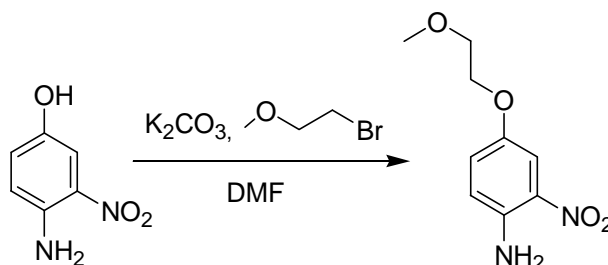


A una disolución del derivado de aldehído **34** (320 mg, 1,25 mmoles) en etanol (50 ml), se le añadió una disolución de clorhidrato de hidroxilamina (434 mg, 6,25 mmoles) en agua (40 ml) y se calentó la mezcla a 35°C. Se añadió una disolución de NaOH al 10% hasta pH 6, se agitó a 35°C durante 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua y se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó dando la aldoxima **B** (152 mg, 45%) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , ppm): 12,01 (s, 1H); 9,06 (dd, 1H,  $J=1,72, 4,25$  Hz); 8,42 (dd, 1H,  $J=1,69, 8,14$  Hz); 8,33 (s, 1H); 7,78 (dd, 1H,  $J=4,27, 8,16$  Hz); 7,74 (d, 1H,  $J=13,09$  Hz); 7,66 (s, 1H); 3,32 (s, 3H).

10 **Ejemplo 2****Síntesis del derivado de fenantrolina C**

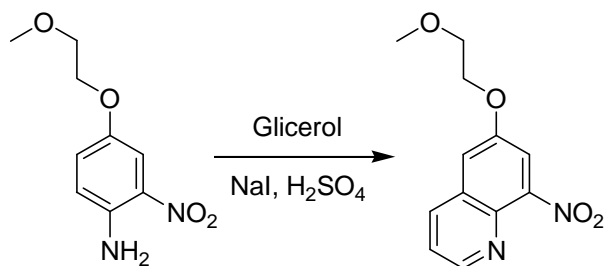
## 1. Síntesis de 4-(2-metoxi-etoxi)-2-nitro-fenilamina (35)



A una disolución de 4-amino-3-nitrofenol (30,0 g, 195 mmoles) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (53,8 g, 390 mmoles) en DMF, se le añadió 1-bromo-2-metoxi-etano (20,0 ml, 214 mmoles). Se calentó la reacción hasta 50°C durante 4 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se distribuyó el residuo en agua y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se secó la fase orgánica ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó obteniendo el producto puro deseado **35** (33,8 g, 81%) como un sólido naranja.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 7,99 (s,  $\text{NH}_2$ ); 7,52 (d, 1H,  $J=2,92$  Hz); 7,09 (dd, 1H,  $J=6,12, 9,08$  Hz); 6,76 (d, 1H,  $J=9,15$  Hz); 4,06 (m, 2H); 3,71 (m, 2H); 3,42 (s, 3H).

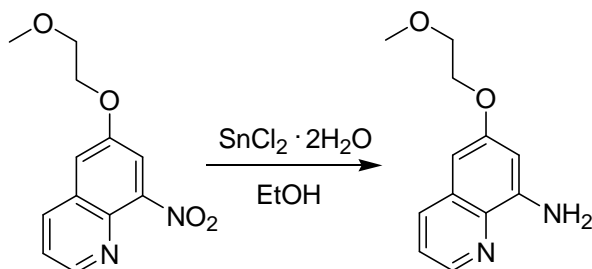
## 2. Síntesis de 6-(2-metoxi-etoxi)-8-nitro-quinolina (36)



Se calentó glicerol (31,5 ml, 431,0 mmoles) a 140-150°C durante 1 hora y se añadieron 4-(2-metoxi-etoxi)-2-nitro-fenilamina **35** (33,38 g, 159,6 mmoles) y NaI (0,48 g, 3,2 mmoles). Se enfrió la mezcla de reacción hasta 110°C y se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (19,6 ml, 367,0 mmoles) gota a gota desde un embudo de adición. Se calentó la reacción hasta 150°C durante 3 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se transfirió a un embudo de decantación con agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secó la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo/hexano 1:1) proporcionando la quinolina pura **36** (2,21 g, 6%) como un aceite marrón.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8,87 (dd, 1H, J= 1,62, 4,26 Hz); 8,10 (dd, 1H, J=1,63, 8,4 Hz); 7,73 (d, 1H, J=2,71 Hz); 7,45 (dd, 1H, J=4,24, 8,4 Hz); 7,29 (d, 1H, J= 2,72 Hz); 4,27 (m, 2H); 3,81 (m, 2H); 3,46 (s, 3H).

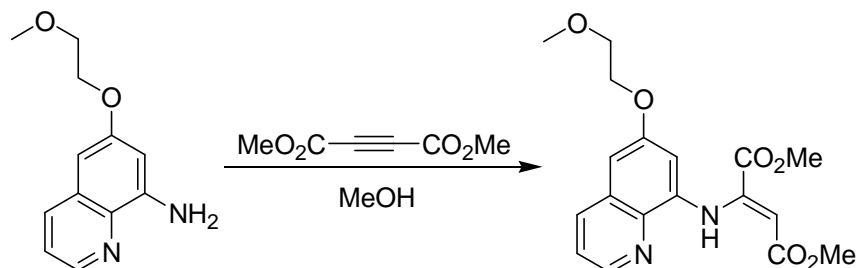
## 3. Síntesis de 6-(2-metoxi-etoxi)-8-amino-quinolina (37)



A una disolución de nitroquinolina **36** (2,21 g, 8,9 mmoles) en etanol (20 ml) se le añadió SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (6,00 g, 26,8 mmoles). Se sometió a reflujo la reacción durante 2 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se ajustó hasta pH 10 mediante la adición de NaOH 1 N. Se separaron por filtración las sales de estaño y se aclararon con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron proporcionando la aminoquinolina **37** (1,50 g, 78%) como un aceite marrón, que se usó en la próxima etapa sin purificación adicional.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8,58 (dd, 1H, J=2,58, 4,22 Hz); 7,93 (dd, 1H, J=1,6, 8,3 Hz); 7,31 (dd, 1H, J= 4,21, 8,28 Hz); 6,63 (d, 1H, J= 2,55 Hz); 6,47 (d, 1H, J= 2,57 Hz); 4,19 (m, 2H); 3,79 (m, 2H); 3,47 (s, 3H).

## 4. Síntesis de éster dimetílico del ácido 2-[6-(2-metoxi-etoxi)quinolin-8-ilamina]-but-2-enodioico (38)

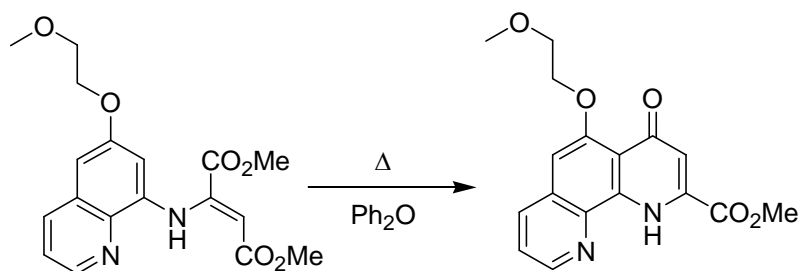


Se añadió acetileno dicarboxilato de metilo (0,94 ml, 7,7 mmoles) sobre una disolución de la aminoquinolina **37** (1,52 g, 7,0 mmoles) en MeOH (40 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas y apareció un precipitado amarillo. Se filtró el sólido y se lavó con MeOH y hexano, proporcionando el producto intermedio **38** (1,41 g, 51%), que se usó en la próxima etapa sin purificación adicional.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 10,91 (a, 1H); 8,75 (dd, 1H, J= 1,60, 4,16 Hz); 7,99 (dd, 1H, J= 1,60, 8,29 Hz); 7,38 (dd, 1H, J= 4,25, 8,27 Hz); 6,74 (d, 1H, J=2,45 Hz); 6,64 (d, 1H, J= 2,47 Hz); 5,58 (s, 1H); 4,20 (m, 2H); 3,79 (m, 8H); 3,46 (s, 3H).



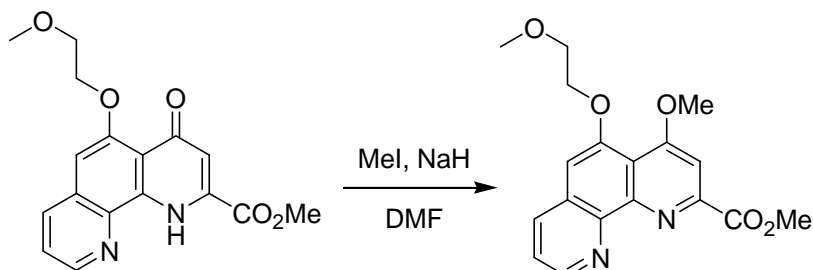
5. Síntesis de éster metílico del ácido 5-(2-metoxi-etoxi)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,10]-fenantrolina-2-carboxílico (39)



5 Se añadió lentamente (12 minutos) una disolución de derivado de quinolina **38** (1,41 g, 3,6 mmoles) en difenil éter (10 ml) a difenil éter en reflujo (60 ml). Se dejó la mezcla de reacción a reflujo durante 10 minutos adicionales y entonces se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Se precipitó el producto mediante la adición de hexano. Se filtró el residuo y se lavó con hexano y etil éter. Se trató el sólido obtenido con MeOH caliente hasta que se eluyó totalmente el compuesto **39** a partir de un embudo sinterizado. Tras la evaporación del disolvente, se lavó el sólido marrón obtenido con etil éter proporcionando el producto deseado **39** (0,70 g, 60%) como un sólido marrón oscuro.

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 8,79 (dd, 1H); 8,06 (dd, 1H,  $J = 1,54, 8,24$  Hz); 7,55 (dd, 1H,  $J = 4,31, 8,23$  Hz); 7,24 (d, 1H,  $J = 14,96$  Hz); 6,86 (s, 1H); 4,33 (m, 2H); 4,06 (s, 3H); 3,96 (m, 2H); 3,56 (s, 3H).

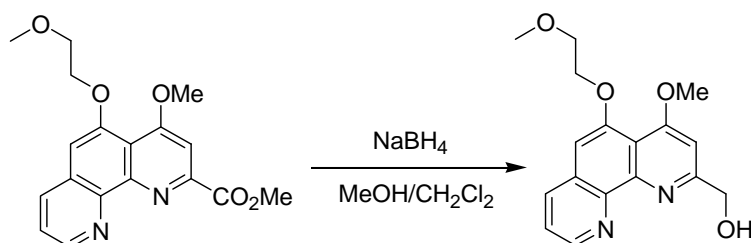
6. Síntesis de éster metílico del ácido 4-metoxi-5-(2-metoxi-etoxi)-[1,10]-fenantrolina-2-carboxílico (40)



15 A una disolución de la fenantrolona **39** (703 mg, 2,15 mmoles) y NaH (60% en aceite mineral, 258 mg, 6,45 mmoles) en DMF (20 ml), se le añadió yoduro de metilo (0,45 ml, 7,32 mmoles). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se distribuyó el producto bruto en agua y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se secó la fase orgánica ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó a presión reducida. Se lavó el sólido obtenido con éter para aislar la fenantrolina **40** (272 mg, 37%) como un aceite marrón, que se usó en la próxima etapa sin purificación adicional.

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 9,07 (dd, 1H); 8,09 (dd, 1H,  $J = 1,44, 8,08$  Hz); 7,87 (s, 1H); 7,57 (dd, 1H,  $J = 4,37, 8,08$  Hz); 7,06 (s, 1H); 4,34 (m, 2H); 4,13 (s, 3H); 4,09 (s, 3H); 3,96 (m, 2H); 3,55 (s, 3H).

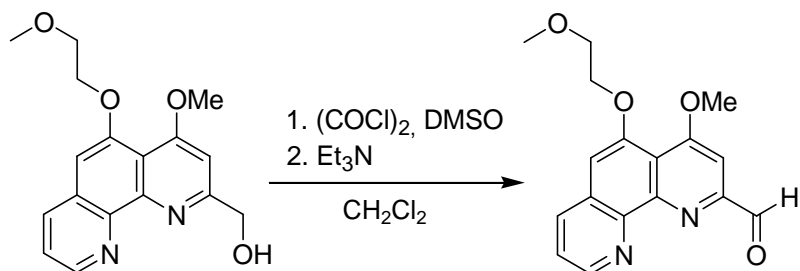
7. Síntesis de [4-metoxi-5-(2-metoxi-etoxi)-[1,10]-fenantrolin-2-il]-metanol (41)



25 A una disolución del éster **40** (272 mg, 0,79 mmoles) en una mezcla de MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:5, 40 ml) a  $0^\circ\text{C}$ , se le añadió lentamente  $\text{NaBH}_4$  sólido (36 mg, 0,95 mmoles). Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo 3 veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se secaron las fases orgánicas combinadas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporaron proporcionando el alcohol **41** (210 mg, 84%) como un aceite marrón, que se usó en la próxima etapa sin purificación adicional.

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 8,97 (dd, 1H); 8,08 (dd, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,53 (dd, 1H); 7,16 (s, 1H); 6,96 (s, 1H); 5,10 (s, 2H); 4,34 (m, 2H); 4,06 (s, 3H); 3,96 (m, 2H); 3,56 (s, 3H).

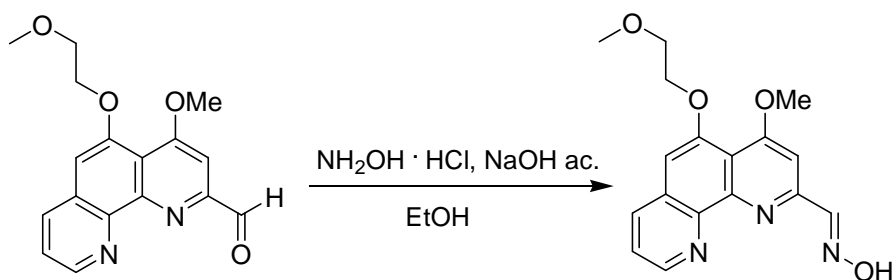
## 8. Síntesis de 4-metoxi-5-(2-metoxi-etoxi)-[1,10]fenantrolina-2-carbaldehído (42)



5 A una disolución 2,0 M de cloruro de oxalilo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (0,67 ml, 1,34 mmoles), se le añadió lentamente una disolución de dimetilsulfóxido en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (0,19 ml, 2,68 mmoles) bajo nitrógeno a  $-78^\circ\text{C}$ . Se agitó la mezcla durante 35 minutos y se añadió una disolución de [4-metoxi-5-(2-metoxietoxi)[1,10]-fenantrolin-2-il]metanol **41** (210 mg, 0,67 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (10 ml). Tras agitar durante 2 horas a  $-78^\circ\text{C}$ , se añadió trietilamina (0,56 ml, 4,02 mmoles) y se agitó la mezcla bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Se lavó la mezcla de reacción con agua, salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó obteniendo el aldehído deseado **42** (198 mg, 97%) como un sólido marrón, que se usó en la próxima etapa sin purificación adicional.

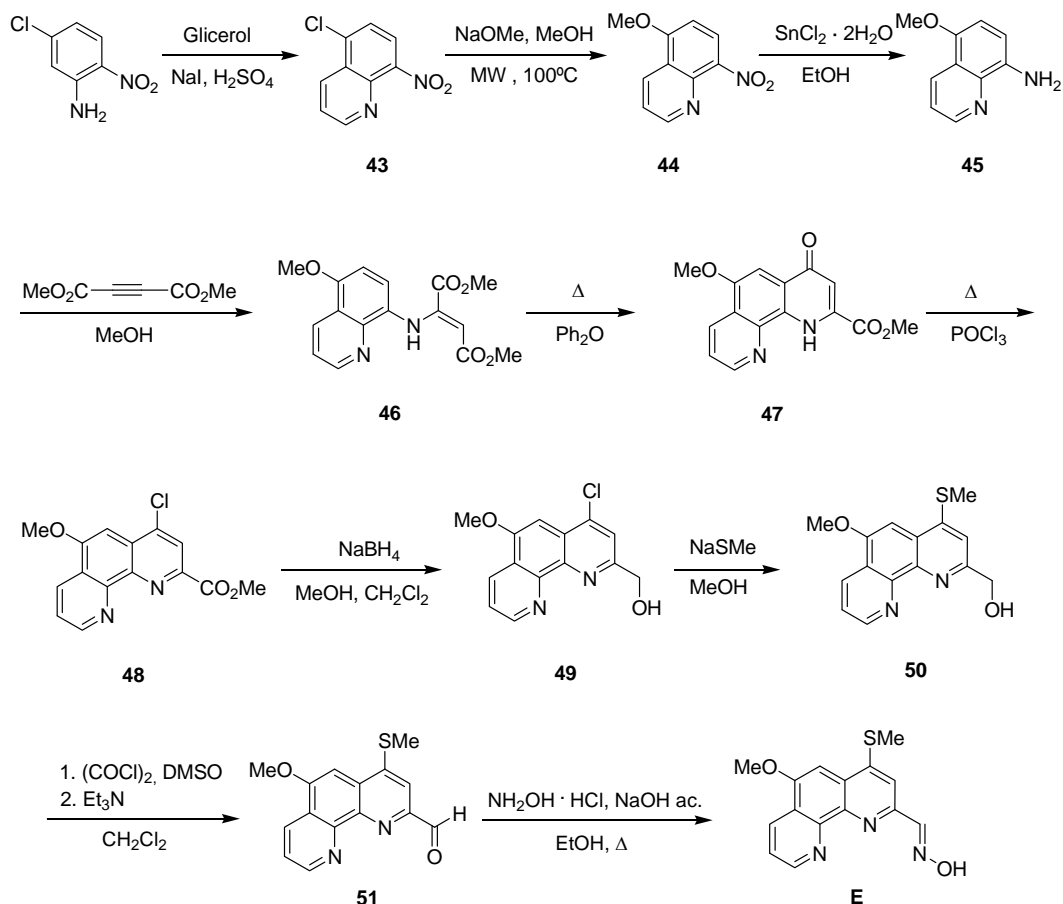
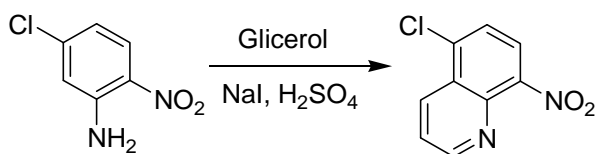
10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 10,45 (s, 1H); 9,08 (dd, 1H,  $J=1,46, 4,27$  Hz); 8,09 (dd, 1H,  $J=1,34, 8,12$  Hz); 7,67 (s, 1H); 7,58 (dd, 1H,  $J= 4,32, 8,04$  Hz); 7,08 (s, 1H); 4,32 (m, 2H); 4,11 (s, 3H); 3,91 (m, 2H); 3,53 (s, 3H).

## 9. Síntesis de oxima de 4-metoxi-5-(2-metoxi-etoxi)-[1,10]fenantrolina-2-carbaldehído (C)



15 A una disolución del derivado de aldehído **42** (198 mg, 0,65 mmoles) en etanol (40 ml), se le añadió una disolución de clorhidrato de hidroxilamina (225 mg, 3,25 mmoles) en agua (40 ml). Se añadió una disolución de NaOH al 10% hasta pH 6, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua y se extrajo la reacción con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se secó la fase orgánica ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó a presión reducida proporcionando la aldoxima deseada **C** (69 mg, 32%) como un sólido blanco.

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , ppm): 11,95 (s, 1H); 8,90 (dd, 1H,  $J=1,72, 4,22$  Hz); 8,30 (s, 1H); 8,27 (dd, 1H,  $J=1,72, 8,21$  Hz); 7,67 (dd, 1H,  $J= 4,27, 8,11$  Hz); 7,58 (s, 1H); 7,30 (s, 1H); 4,29 (m, 2H); 4,03 (s, 3H); 3,84 (m, 2H); 3,43 (s, 3H).

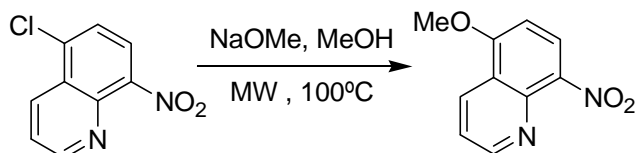
**Ejemplo 3****Síntesis del derivado de fenantrolina E****5 1. Síntesis de 5-cloro-8-nitro-quinolina (43)**

10

A glicerol (11,4 ml, 156,5 mmoles) precalentado hasta 160°C durante 1 hora y enfriado hasta 110°C, se le añadieron 5-cloro-2-nitroanilina (10,00 g, 58,0 mmoles) e yoduro de sodio (0,17 g, 1,2 mmoles). Se agitó enérgicamente la mezcla a 110°C consiguiendo un alquitrán homogéneo. Se calentó la mezcla de reacción de nuevo hasta 150°C y se añadió gota a gota ácido sulfúrico al 95-98% (7,1 ml, 133,3 mmoles). Tras 45 minutos de agitación a 150°C, se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se distribuyó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 50%. Se secó la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó hasta sequedad. Se lavó el residuo con MeOH/hexano (1:5), proporcionando el producto **43** deseado (7,33 g, 61%) como un sólido naranja.

15

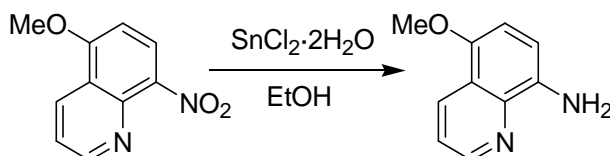
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 9,12 (H-2, dd, 1H, J=1,6 y 4,2 Hz), 8,67 (H-4, dd, 1H, J=1,6 y 8,6 Hz), 7,99 (H-7, d, 1H, J=8,1 Hz), 7,71 (H-6, d, 1H, J=8,1 Hz), 7,68 (H-3, dd, 1H, J=4,2 y 8,6 Hz).

**2. Síntesis de 5-metoxi-8-nitro-quinolina (44)**

Se calentó una mezcla de metóxido de sodio (7,3 g, 135,7 mmoles) y 5-cloro-8-nitroquinolina **43** (6,7 g, 32,2 mmoles), en MeOH anhidro (80 ml), en un horno microondas (potencia: 250 W, tiempo de rampa: 5 minutos) a 100°C durante 10 minutos. Se evaporó parcialmente el disolvente y se añadieron CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. Se recogió la fase orgánica y se lavó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó. Se trató el residuo con MeOH/hexano (3:50) proporcionando 5-metoxi-8-nitroquinolina **44** (5,8 g, 83%) como un sólido marrón.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 9,08 (H-2, dd, 1H, J=1,8 y 4,2 Hz), 8,63 (H-4, dd, 1H, J=1,8 y 8,6 Hz), 8,19 (H-7, d, 1H, J=8,6 Hz), 7,51 (H-3, dd, 1H, J=4,2 y 8,6 Hz), 6,84 (H-6, d, 1H, J=8,6 Hz), 4,09 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H).

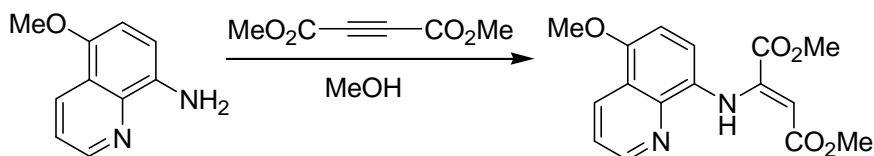
### 3. Síntesis de 5-metoxi-quinolin-8-ilamina (**45**)



Se calentó a reflujo una suspensión de 5-metoxi-8-nitroquinolina **44** (5,8 g, 28,5 mmoles) y SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (19,3 g, 85,6 mmoles) en etanol (120 ml) durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se trató con NaOH al 10% hasta pH 11. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo/hexano, 0-40%) obteniendo la amina final **45** (2,7 g, 53%) como un sólido marrón.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8,79 (H-2, dd, 1H, J=1,7 y 4,2 Hz), 8,51 (H-4, dd, 1H, J=1,7 y 8,5 Hz), 7,38 (H-3, dd, 1H, J=4,2 y 8,5 Hz), 6,89 (H-7, d, 1H, J=8,2 Hz), 6,73 (H-6, d, 1H, J=8,2 Hz), 3,95 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H).

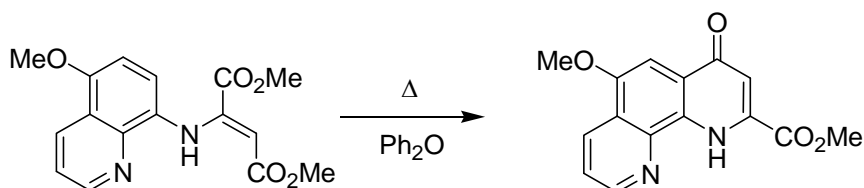
### 4. Síntesis de éster dimetílico del ácido 2-(5-metoxiquinolin-8-ilamino)-but-2-endioico (**46**)



A una disolución de 5-metoxiquinolin-8-ilamina **45** (2,7 g, 15,3 mmoles) en metanol (20 ml) a 4°C, se le añadió acetilenoedicarboxilato de dimetilo (2,1 ml, 16,8 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó el disolvente y se lavó el residuo con MeOH y hexano, proporcionando un sólido naranja que se secó a vacío (3,8 g, 79%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 10,63 (NH, s, 1H), 8,90 (H-2, dd, 1H, J=1,7 y 4,2 Hz), 8,53 (H-4, dd, 1H, J=1,7 y 8,4 Hz), 7,41 (H-3, dd, 1H, J=4,2 y 8,4 Hz), 6,95 (H-7, d, 1H, J=8,3 Hz), 6,73 (H-6, d, 1H, J=8,3 Hz), 5,44 (s, 1H, CH=), 3,96 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H), 3,77 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, s, 3H), 3,69 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, s, 3H).

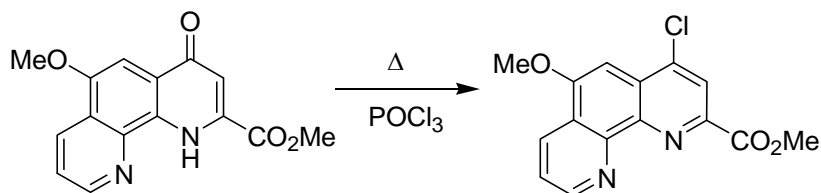
### 5. Síntesis de éster metílico del ácido 6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-[1,10]fenantrolina-2-carboxílico (**47**)



Se sometió a reflujo una disolución de éster dimetílico del ácido 2-(5-metoxiquinolin-8-ilamino)-but-2-endioico **46** (3,8 g, 12,1 mmoles) en difenil éter (25 ml) a 250°C durante 15 minutos. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y entonces se añadió hexano proporcionando un sólido marrón (3,0 g, 88%), que se filtró y se secó a vacío.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 10,92 (NH, s, 1H), 8,97 (H-9, dd, 1H, J=1,6 y 4,3 Hz), 8,66 (H-7, dd, 1H, J=1,6 y 8,5 Hz), 7,66 (H-8, dd, 1H, J=4,3 y 8,5 Hz), 7,59 (H-3, s, 1H), 7,26 (H-5, s, 1H), 4,11 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H), 4,08 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H).

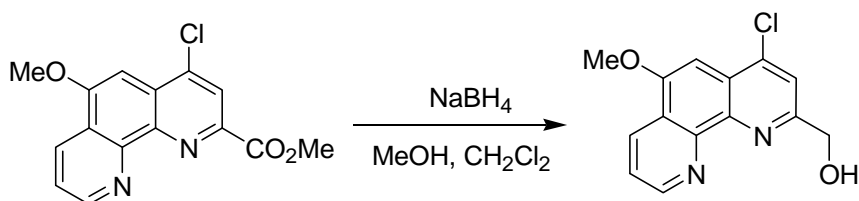
## 6. Síntesis de éster metílico del ácido 4-cloro-6-metoxi-[1,10]fenantrolina-2-carboxílico (48)



A éster metílico del ácido 6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-[1,10]fenantrolina-2-carboxílico **47** sólido (2,01 g, 7,07 mmoles), se le añadió lentamente POCl<sub>3</sub> (18 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. Se trató el sólido obtenido con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y NaHCO<sub>3</sub> saturado y se transfirió a un embudo de decantación. Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron. Se trató el residuo obtenido con etil éter, se filtró y se secó proporcionando el derivado de cloro **48** como un sólido marrón claro (2,02 g, 95%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 9,89 (d, 1H, J=5,0 Hz), 9,19 (d, 1H, J=8,3 Hz), 8,54 (s, 1H), 8,16 (dd, 1H, J=5,0 y 8,3Hz), 7,55 (s, 1H), 4,27 (s, 3H), 4,15 (s, 3H).

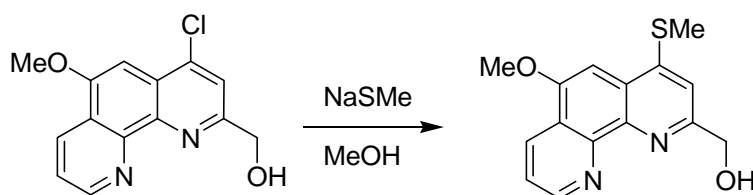
## 7. Síntesis de (4-cloro-6-metoxi-[1,10]fenantrolin-2-il)-metanol (49)



A una disolución de éster metílico del ácido 4-cloro-6-metoxi-[1,10]fenantrolina-2-carboxílico **48** (2,02 g, 6,63 mmoles) en una mezcla de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:5, 300 ml) enfriada a 0°C, se le añadió NaBH<sub>4</sub> sólido (0,71 g, 19,80 mmoles). Se agitó la mezcla a 0°C durante 3 horas y a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se secaron las fases orgánicas combinadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se evaporaron y se lavó el residuo con etil éter proporcionando el alcohol **49** (1,72 g, 94%) como un sólido marrón claro.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 9,17 (d, 1H, J=2,6 Hz), 8,70 (dd, 1H, J=1,7Hz y 8,2 Hz), 7,78 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H, J=4,4 y 8,2 Hz), 7,36 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,16 (s, 3H).

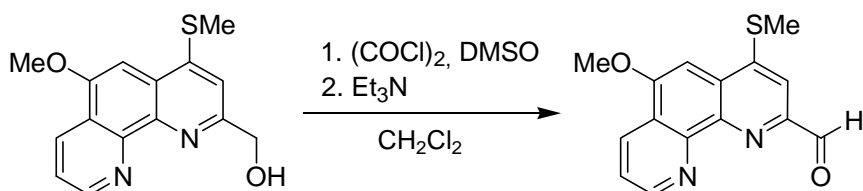
## 8. Síntesis de (6-metoxi-4-metilsulfanil-[1,10]fenantrolin-2-il)-metanol (50)



Se añadió tiometilato de sodio sólido (2,18 g, 31,0 mmoles) a una disolución de 4-cloro-6-metoxi-[1,10]fenantrolin-2-il)-metanol **49** (1,72 g, 6,21 mmoles) en MeOH (300 ml) y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 3 horas. Se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio y se distribuyó el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y NaHCO<sub>3</sub> saturado. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. Se trató el residuo sólido con etil éter, se filtró y se secó obteniendo el material deseado **50** (0,74 g, 42%) como un sólido marrón claro.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 9,04 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, J=6,8 Hz), 7,56 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

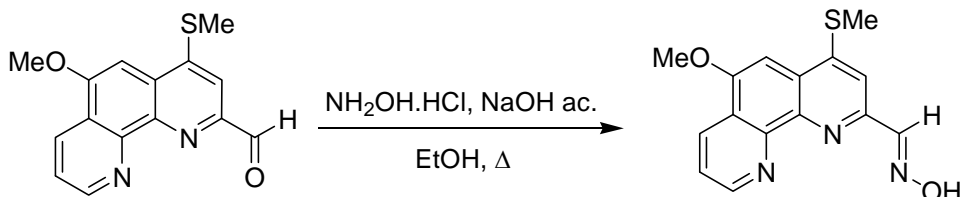
## 9. Síntesis de 6-metoxi-4-metilsulfanil-[1,10]fenantrolina-2-carbaldehído (51)



5 A una disolución 2,0 M de cloruro de oxalilo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (2,56 ml, 5,12 mmoles) a  $-78^\circ\text{C}$  se le añadió lentamente una disolución de dimetilsulfóxido (0,73 ml, 10,24 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (15 ml) bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla durante 30 minutos y se añadió una disolución de (6-metoxi-4-metilsulfanil-[1,10]fenantrolin-2-il)-metanol **50** (738 mg, 2,58 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (20 ml). Tras agitar a  $-78^\circ\text{C}$  durante 50 minutos, se añadió trietilamina (2,13 ml, 15,4 mmoles) y se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó bajo nitrógeno durante 18 horas. Se lavó la mezcla de reacción con agua, salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó obteniendo el aldehído **51** (285 mg, 39%) como un sólido marrón.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 10,46 (s, 1H), 9,31 (dd, 1H,  $J=1,5$  y  $4,3$  Hz), 8,75 (d, 1H,  $J=7,4$  Hz), 8,01 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H,  $J=4,3$  y  $8,2$  Hz), 7,26 (s, 1H), 4,19 (s, 3H), 2,75 (s, 3H).

#### 10. Síntesis de oxima de 6-metoxi-4-metilsulfanil-[1,10]fenantrolina-2-carbaldehído (E)



15 A una disolución de 6-metoxi-4-metilsulfanil-[1,10]fenantrolina-2-carbaldehído **51** (285 mg, 1,10 mmoles) en etanol (15 ml), se le añadió una disolución de clorhidrato de hidroxilamina (690 mg, 10,20 mmoles) en agua (20 ml) y se calentó la mezcla a  $60^\circ\text{C}$ . Se añadió NaOH al 10% hasta pH 6 y se agitó la mezcla de reacción a  $60^\circ\text{C}$  durante 30 minutos y se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$ . Se filtró el precipitado resultante y se lavó sucesivamente con agua y etil éter, dando la aldoxima **E** (120 mg, 40%) como un sólido amarillo claro.

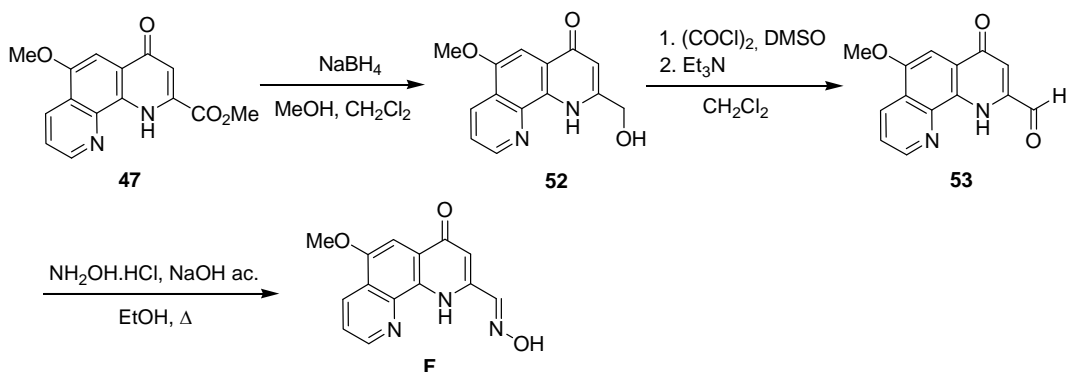
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , ppm): 11,81 (s, 1H), 9,14 (dd, 1H,  $J=1,6$  y  $4,2$  Hz), 8,64 (dd, 1H,  $J=1,7$  y  $8,3$  Hz), 8,30 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H,  $J=4,3$  y  $8,3$ Hz), 7,19 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

20  $^{13}\text{C-RMN}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , ppm): 153,59, 151,59, 149,92, 149,91, 149,67, 147,33, 146,41, 141,034, 131,21, 126,73, 124,10, 123,43, 97,42, 56,79, 14,27.

EM ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z = 302$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

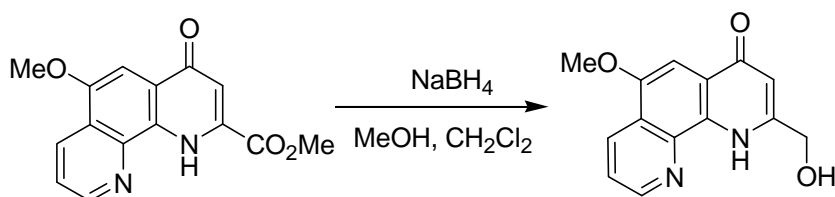
#### Ejemplo 4

##### Síntesis del derivado de fenantrolina F



25

#### 1. Síntesis de 2-hidroximetil-6-metoxi-1H-[1,10]fenantrolin-4-ona (52)

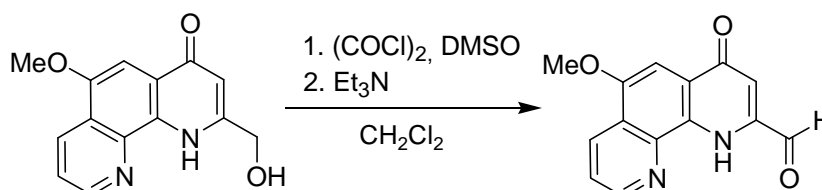


Se añadió  $\text{NaBH}_4$  sólido (1,20 g, 32,0 mmoles) en porciones en una disolución de éster metílico del ácido 6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-[1,10]fenantrolina-2-carboxílico **47** (0,40 g, 1,4 mmoles) en una mezcla de  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1,

10 ml) enfiada a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 3 horas y entonces se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas adicionales. Tras la dilución en MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:3), se lavó la mezcla con agua y se separó la fase orgánica y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub>OH 7 N en MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0-50%), proporcionando el alcohol deseado **52** como un sólido marrón (0,25 g, 68%).

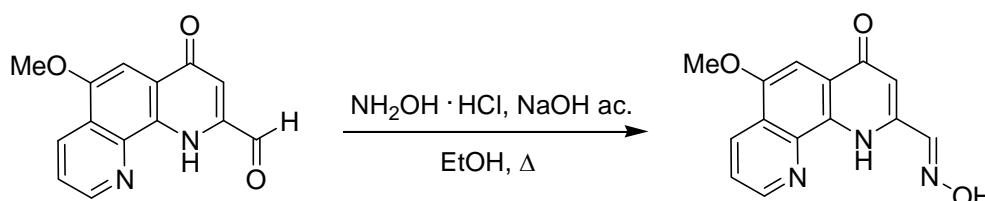
5 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, MeOD/CDCl<sub>3</sub>, 1/1, ppm): 8,84 (H-9, dd, 1H, J=1,3 y 4,3 Hz), 8,43 (H-7, dd, 1H, J=1,3 y 8,5 Hz), 7,55 (H-8, dd, 1H, J=4,3 y 8,5 Hz), 7,28 (H-3, s, 1H), 6,32 (H-5, s, 1H), 4,77 (OCH<sub>2</sub>, s, 2H), 3,98 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H).

## 2. Síntesis de 6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-[1,10]fenantrolina-2-carbaldehído (**53**)



10 A una disolución de 2,0 M de cloruro de oxalilo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (270 μl, 0,54 mmoles) a -78°C, se le  
añadió una disolución de DMSO anhidro (77 μl, 1,08 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (1 ml) bajo nitrógeno y se agitó durante  
20 minutos. Entonces, se añadió una disolución de 2-hidroximetil-6-metoxi-1H-[1,10]fenantrolin-4-ona **52** (68,5 mg, 0,27  
mmoles) en una mezcla de DMSO anhidro/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:4, 2,5 ml) a la mezcla de reacción, y se mantuvo la agitación a -  
78°C durante 50 minutos adicionales. Finalmente, se añadió trietilamina (225 μl, 1,6 mmoles) a -78°C, y se dejó  
15 calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluyó la disolución final con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y  
se lavó con agua. Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante  
cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0-50%), proporcionando una mezcla que contenía el aldehído **53** que  
se usó en la próxima etapa sin purificación adicional.

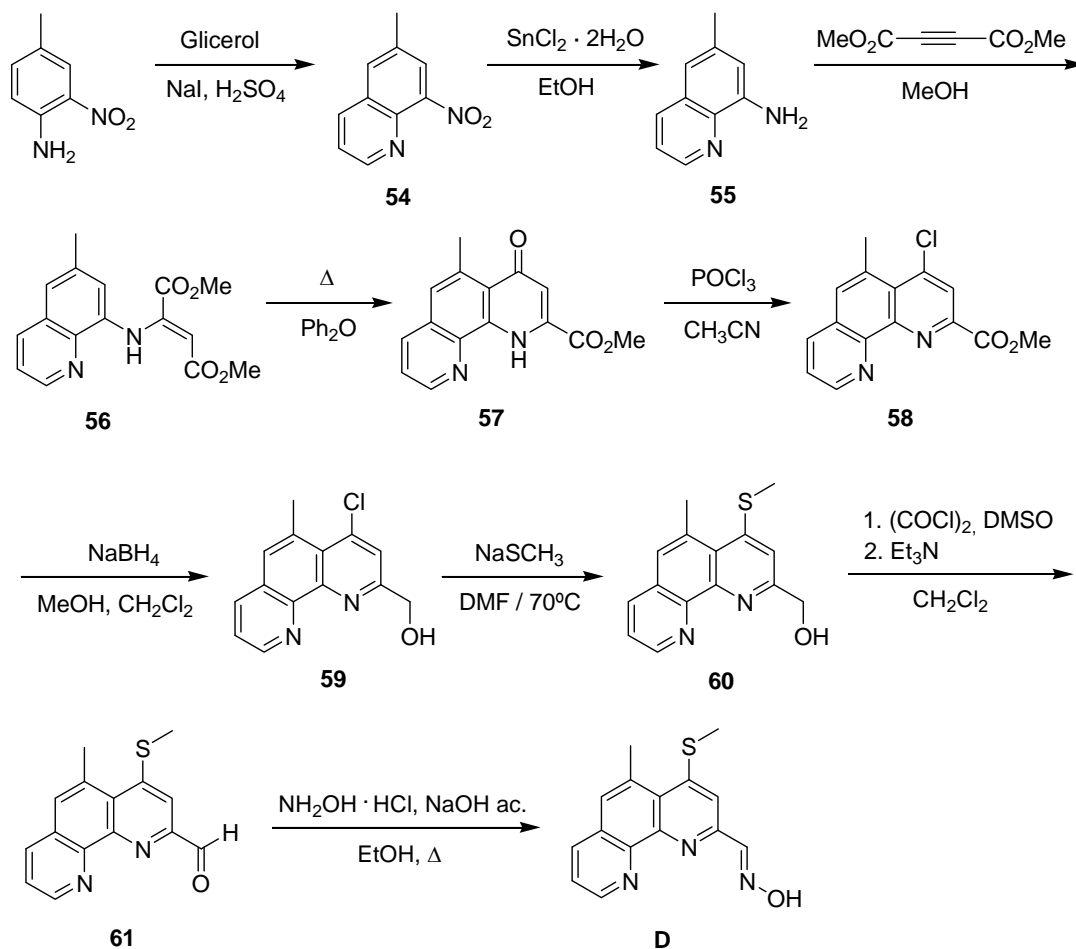
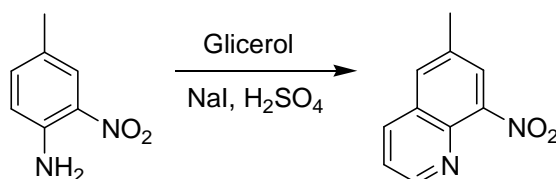
## 3. Síntesis de oxima de 6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-[1,10]fenantrolina-2-carbaldehído (**F**)



20 Se añadió una disolución de clorhidrato de hidroxilamina (230 mg, 3,3 mmoles) en agua (1 ml) a una disolución  
de 6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-[1,10]fenantrolina-2-carbaldehído (mezcla obtenida en la etapa anterior) disuelta en  
etanol/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3:1, 2 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua, y se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante  
25 cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub>OH 7 N en MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0-50%) proporcionando un sólido impuro que se  
redisolvió en MeOH/CHCl<sub>3</sub> y se precipitó con etil éter proporcionando la aldoxima pura **F** (6,2 mg, 4%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, MeOD/CDCl<sub>3</sub>, 1/1, ppm): 9,02 (H-9, d, 1H, J= 4,0 Hz), 8,72 (H-7, d, 1H, J= 8,0 Hz), 8,19 (H-  
5, s, 1H), 7,77 (H-8, m, 1H), 7,52 (H-3, s, 1H), 6,68 (CH=, s, 1H), 4,12 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H).

EM (ES+): m/z = 270.

**Ejemplo 5****Síntesis del derivado de fenantrolina D****5 1. Síntesis de 6-metil-8-nitroquinolina (54)**

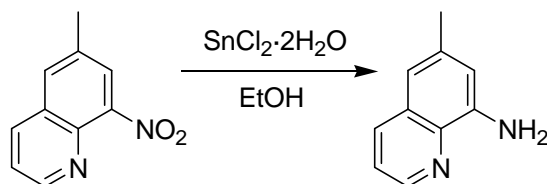
10

A glicerol (6,5 ml, 89,0 mmoles) precalentado hasta 160°C durante 1 hora, y enfriado hasta 110°C, se le añadieron 4-metil-2-nitroanilina (5,00 g, 33,0 mmoles) y yoduro de sodio (0,10 g, 0,7 mmoles). Se agitó enérgicamente la mezcla, se calentó hasta 150°C y se añadió gota a gota ácido sulfúrico al 95-98% (4,2 ml, 78,0 mmoles). Tras 45 minutos a 150°C, se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y entonces se distribuyó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. Se secó la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. Se lavó el residuo con MeOH/hexano (1:10), proporcionando la nitroquinolina **54** (4,07 g, 65%) como un sólido naranja que se secó a vacío.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 9,00 (H-2, dd, 1H, J=1,3 y 4,2 Hz), 8,16 (H-4, dd, 1H, J=1,3 y 8,3 Hz), 7,89 (H-7, s, 1H), 7,80 (H-5, s, 1H), 7,50 (H-3, dd, 1H, J=4,2 y 8,3 Hz), 2,61 (CH<sub>3</sub>, s, 3H).



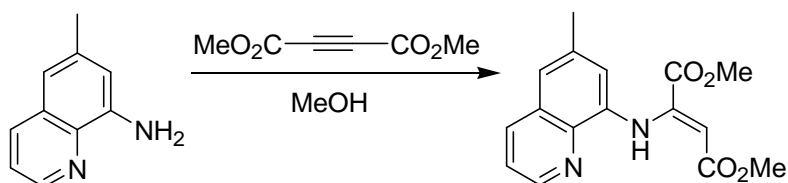
## 2. Síntesis de 6-metil-quinolin-8-ilamina (55)



Se calentó a reflujo una suspensión de 6-metil-8-nitroquinolina (15,0 g, 80,0 mmoles) y  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (54,0 g, 240,0 mmoles) en etanol (300 ml) durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se trató con KOH al 10% hasta pH 11. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , acetato de etilo/hexano, 0-30%). Se aisló la amina **55** (9,9 g, 79%) como un sólido amarillo.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 8,69 (H-2, dd, 1H,  $J=1,6$  y 4,1 Hz), 7,96 (H-4, dd, 1H,  $J=1,6$  y 8,3 Hz), 7,33 (H-3, dd, 1H,  $J=4,1$  y 8,3 Hz), 6,94 (H-5, s, 1H), 6,79 (H-7, s, 1H), 4,91 ( $\text{NH}_2$ , sa, 2H), 2,43 ( $\text{CH}_3$ , s, 3H).

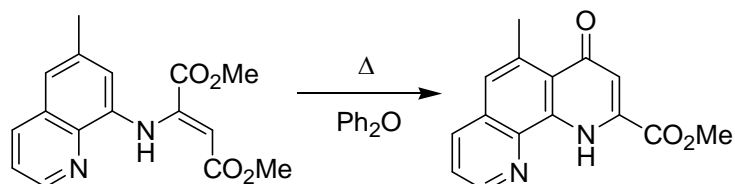
## 10 3. Síntesis de éster dimetílico del ácido 2-(6-metil-quinolin-8-ilamino)-but-2-endioico (56)



A una disolución de 6-metil-quinolin-8-ilamina **55** (4,8 g, 30,2 mmoles) en MeOH (15 ml) a 4°C se le añadió acetilodiacarboxilato de dimetilo (4,5 ml, 36,5 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró el precipitado y se lavó meticulosamente con MeOH y hexano proporcionando el compuesto deseado **56** como un sólido amarillo (8,6 g, 95%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 10,89 (NH, s, 1H), 8,83 (H-2, dd, 1H,  $J=1,7$  y 4,2 Hz), 8,02 (H-4, dd, 1H,  $J=1,7$  y 8,3 Hz), 7,38 (H-3, dd, 1H,  $J=4,2$  y 8,3 Hz), 7,23 (H-5, s, 1H), 6,79 (H-7, s, 1H), 5,54 (CH=, s, 1H), 3,80 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ , s, 3H), 3,74 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ , s, 3H), 2,46 ( $\text{CH}_3$ , s, 3H).

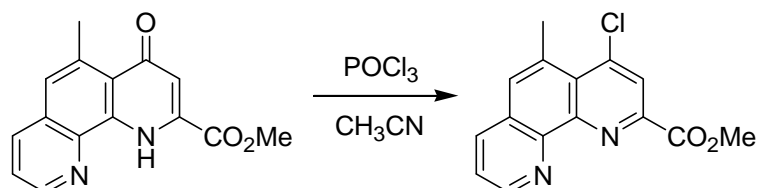
## 4. Síntesis de éster metílico del ácido 5-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,10]fenantrolina-2-carboxílico (57)



Se distribuyó una disolución de éster dimetílico del ácido 2-(6-metilquinolin-8-ilamino)-but-2-endioico (8,6 g, 28,6 mmoles) en difenil éter (50 ml) en diez reactores y se calentó cada uno en un horno microondas (potencia: 250 W, tiempo de rampa: 5 minutos) a 230°C durante 10 minutos. Se combinaron las mezclas de reacción y se filtraron. Tras lavar con MeOH y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se evaporó el filtrado y se obtuvo un aceite marrón que precipitó tras la adición de hexano. Se lavó el sólido secuencialmente con hexano, MeOH y etil éter proporcionando el compuesto final **57** (5,7 g, 74%) como un sólido marrón.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 11,07 (NH, s, 1H), 8,87 (H-9, d, 1H,  $J=4,3$  Hz), 8,11 (H-7, d, 1H,  $J=8,1$  Hz), 7,59 (H-8, dd, 1H,  $J=4,3$  y 8,1 Hz), 7,31 (H-3, s, 1H), 7,10 (H-6, s, 1H), 4,07 ( $\text{OCH}_3$ , s, 3H), 3,01 ( $\text{CH}_3$ , s, 3H).

## 5. Síntesis de éster metílico del ácido 4-cloro-5-metil-[1,10]fenantrolina-2-carboxílico (58)

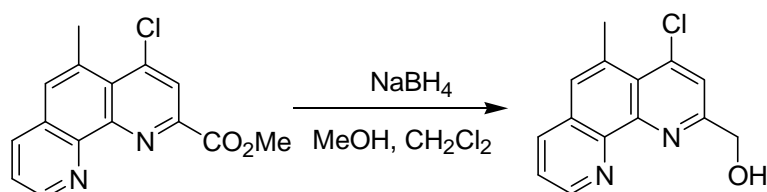


Se añadió  $\text{POCl}_3$  (3,7 ml, 40,4 mmoles) a una disolución de éster metílico del ácido 5-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,10]fenantrolina-2-carboxílico **57** (5,7 g, 21,2 mmoles) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (80 ml). Se agitó la mezcla de reacción a

temperatura ambiente durante 5 horas, se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  sólido hasta pH 10. Se añadieron agua y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se transfirió la mezcla a un embudo de decantación. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1-20%) proporcionando el derivado de cloro **58** (4,1 g, 68%) como un sólido marrón claro.

5  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 9,15 (H-9, dd, 1H,  $J=1,5$  y 4,3 Hz), 8,43 (H-3, s, 1H), 8,10 (H-7, dd, 1H,  $J=1,5$  y 8,1 Hz), 7,66 (H-6, s, 1H), 7,61 (H-8, dd, 1H,  $J=4,3$  y 8,1 Hz), 4,07 ( $\text{OCH}_3$ , s, 3H), 3,06 ( $\text{CH}_3$ , s, 3H).

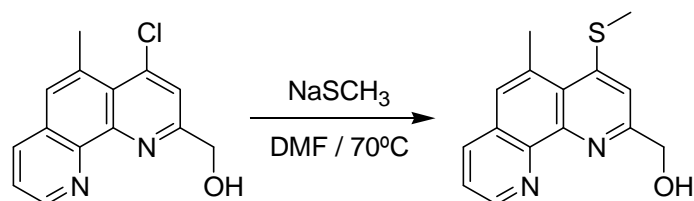
#### 6. Síntesis de (4-cloro-5-metil-[1,10]fenantrolin-2-il)-metanol (**59**)



10 Se añadió borohidruro de sodio sólido (0,24 g, 6,3 mmoles) en porciones a una disolución de éster metílico del ácido 4-cloro-5-metil-[1,10]fenantrolina-2-carboxílico **58** (1,00 g, 3,5 mmoles) en una mezcla de  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1, 20 ml) enfriada previamente a  $0^\circ\text{C}$  en un baño de hielo. Se mantuvo la adición con agitación a  $0^\circ\text{C}$  durante 3 horas. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió agua. Se extrajo la mezcla con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se trató el residuo con etil éter proporcionando alcohol **59** como un sólido rojo oscuro (0,77 g, 85%).

15  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 9,04 (H-9, d, 1H,  $J=4,2$  Hz), 8,12 (H-7, dd, 1H,  $J=1,3$  y 8,0 Hz), 7,78 (H-3, s, 1H), 7,58 (H-8, dd, 1H,  $J=4,2$  y 8,0 Hz), 7,56 (H-6, s, 1H), 5,13 ( $\text{OCH}_2$ , s, 2H), 3,07 ( $\text{OCH}_3$ , s, 3H).

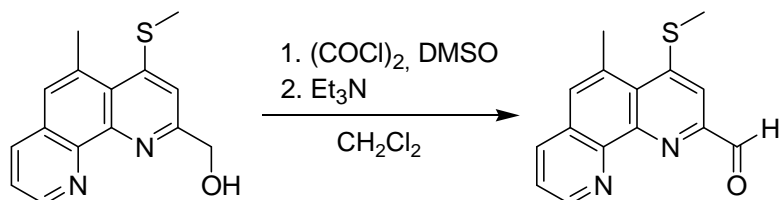
#### 7. Síntesis de (5-metil-4-metilsulfanil-[1,10]fenantrolin-2-il)-metanol (**60**)



20 A una disolución de (4-cloro-5-metil-[1,10]fenantrolin-2-il)-metanol **59** (100,0 mg, 0,4 mmoles) en DMF anhidra (2 ml) a  $70^\circ\text{C}$  se le añadió una disolución de tiometóxido de sodio (82,0 mg, 1,2 mmoles) en DMF anhidra (3 ml). Se mantuvo la agitación a  $70^\circ\text{C}$  durante 15 minutos y se añadió agua. Se diluyó la mezcla en  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1) y se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{NH}_3\text{OH}$  7 N en  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0-50%) proporcionando el producto deseado **60** como un sólido marrón claro (30,3 mg, 29%).

25  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{MeOD}$ , ppm): 8,97 (H-9, dd, 1H,  $J=1,6$  y 4,4 Hz), 8,25 (H-7, dd, 1H,  $J=1,7$  y 8,1 Hz), 7,68 (H-8, dd, 1H,  $J=4,4$  y 8,1 Hz), 7,55 (H-3, s, 1H), 7,52 (H-6, s, 1H), 4,95 ( $\text{OCH}_2$ , s, 2H), 3,05 ( $\text{SCH}_3$ , s, 3H), 2,64 ( $\text{CH}_3$ , s, 3H).

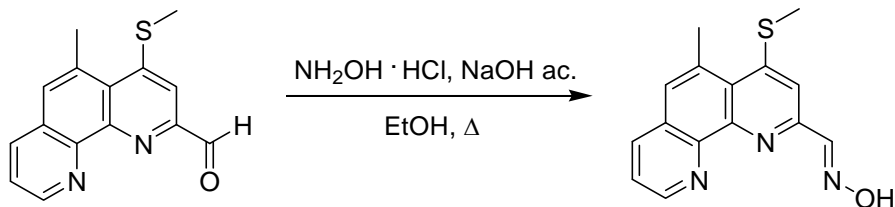
#### 8. Síntesis de 5-metil-4-metilsulfanil-[1,10]fenantrolina-2-carbaldehído (**61**)



30 A una disolución 2,0 M de cloruro de oxalilo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (600  $\mu\text{l}$ , 1,2 mmoles) a  $-78^\circ\text{C}$ , se le añadió DMSO anhidro (170  $\mu\text{l}$ , 2,4 mmoles) y se agitó la mezcla a  $-78^\circ\text{C}$  durante 20 minutos. Entonces, se añadió una disolución de (5-metil-4-metilsulfanil-[1,10]fenantrolin-2-il)-metanol **60** (161,0 mg, 0,6 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (3 ml) y se mantuvo la agitación a  $-78^\circ\text{C}$  durante 50 minutos. Finalmente, se añadió trietilamina (0,5 ml, 3,6 mmoles) a  $-78^\circ\text{C}$ , y se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con agua. Se separó la fase orgánica, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0-50%), proporcionando el aldehído **61** como un sólido marrón claro (51,4 mg, 32%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 10,48 (CHO, s, 1H), 9,20 (H-9, dd, 1H, J= 1,7 y 4,3 Hz), 8,15 (H-7, dd, 1H, J=1,7 y 8,1 Hz), 7,98 (H-3, s, 1H), 7,66 (H-6, s, 1H), 7,65 (H-8, dd, 1H, J=4,3 y 8,1 Hz), 3,16 (SCH<sub>3</sub>, s, 3H), 2,69 (CH<sub>3</sub>, s, 3H).

9. Síntesis de oxima de 5-metil-4-metilsulfanil-[1,10]fenantrolina-2-carbaldehído (D)



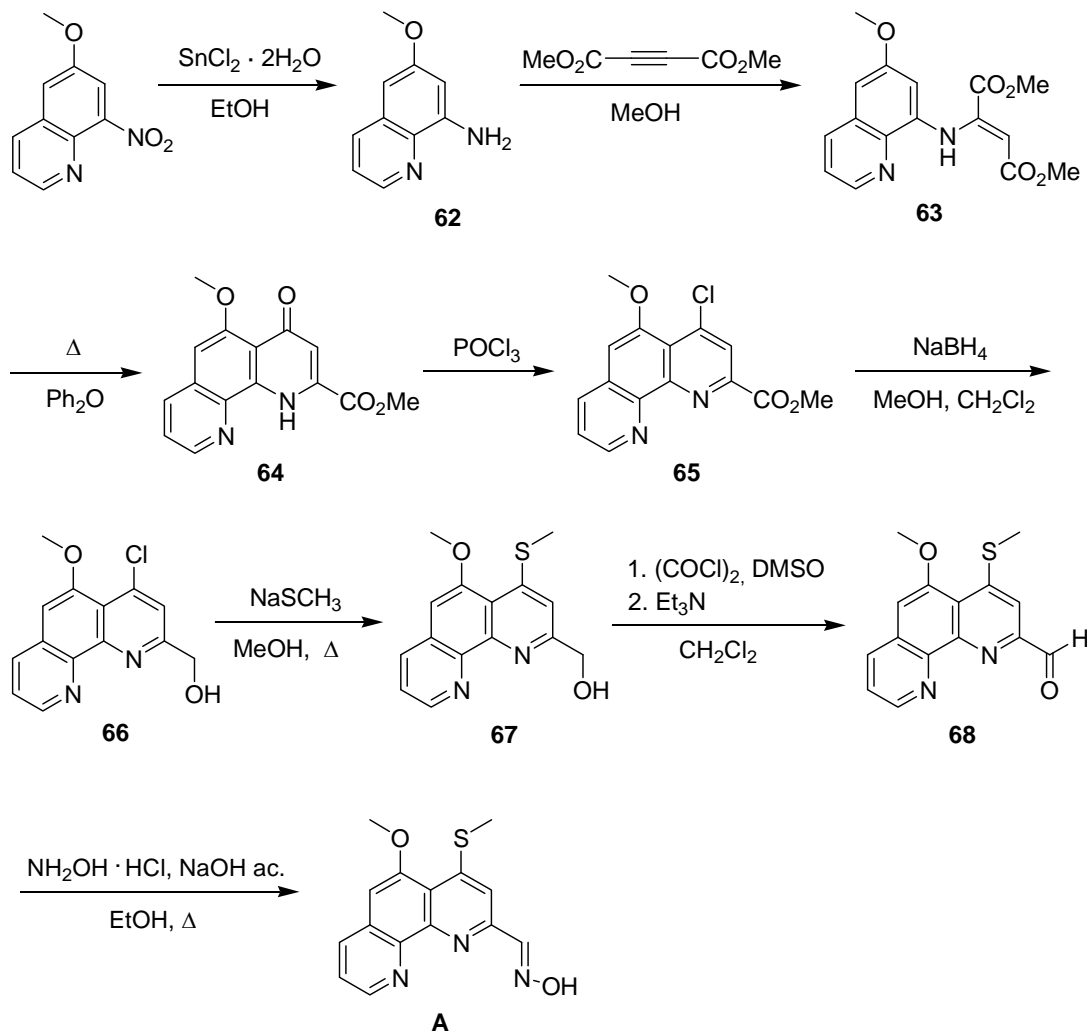
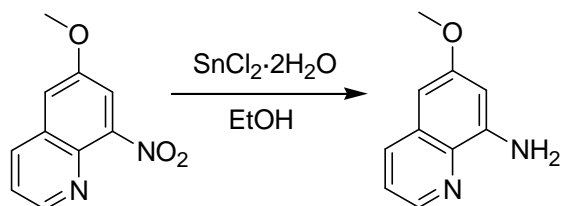
5

10

Se añadió una disolución de clorhidrato de hidroxilamina (133,0 mg, 1,9 mmoles) en agua (2 ml) a una disolución de 5-metil-4-metilsulfanil-[1,10]fenantrolina-2-carbaldehído **61** (51,4 mg, 0,2 mmoles) en una mezcla de etanol/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5/1,5, 6,5 ml). Se mantuvo la agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0-50%), proporcionando la aldoxima **D** como un sólido marrón claro (8,4 mg, 15%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/MeOD, 3/1, ppm): 9,00 (H-9, dd, 1H, J= 1,5 y 4,0 Hz), 8,50 (H-3, s, 1H), 8,28 (H-7, dd, 1H, J= 1,4 y 8,0 Hz), 7,96 (H-6, s, 1H), 7,70 (H-8, dd, 1H, J= 4,0 y 8,0 Hz), 7,62 (CH=, s, 1H), 3,15 y 3,13 (SCH<sub>3</sub>, s y s, 3H), 2,72 y 2,66 (CH<sub>3</sub>, s y s, 3H).

15

**Ejemplo 6****Síntesis del derivado de fenantrolina A****1. Síntesis de 6-metoxi-quinolin-8-ilamina (62)**

5

10

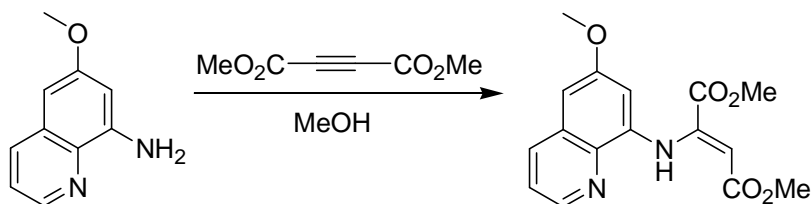
Se añadió  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (39,78 g, 176,3 mmoles) a una disolución de 6-metoxi-8-nitro-quinolina (18,00 g, 88,1 mmoles) en etanol (200 ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante aproximadamente dos horas y se basificó la disolución resultante con  $\text{NaOH}$  1 N. Se separaron por filtración las sales de estaño y se extrajeron las aguas madre varias veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se secaron las fases orgánicas combinadas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó dando 6-metoxi-8-amino-quinolina **62** (15,00 g, 98%) como un sólido marrón.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 8,59 (dd,  $J = 4,21, 1,65$  Hz, 1H), 7,94 (dd,  $J = 8,29, 1,64$  Hz, 1H), 7,31 (dd,  $J = 8,28, 4,20$  Hz, 1H), 6,58 (d,  $J = 2,57$  Hz, 1H), 6,47 (d,  $J = 2,57$  Hz, 1H), 3,87 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 158,79, 145,01, 144,97, 135,38, 134,72, 129,83, 121,77, 101,55, 94,53, 55,20.

15

## 2. Síntesis de éster dimetílico del ácido 2-(6-metoxi-quinolin-8-ilamino)-but-2-enodioico (63)

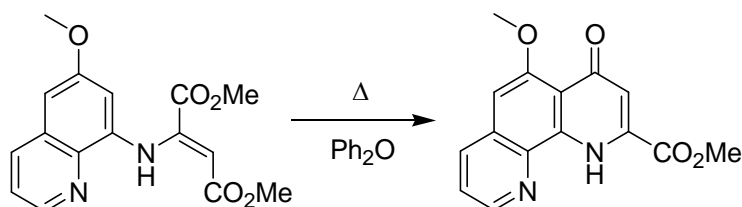


Se añadió acetileno dicarboxilato de dimetilo (6,0 ml, 48,9 mmoles) a una disolución de 6-metoxi-quinolin-8-ilamina (7,75 g, 44,5 mmoles) en MeOH (40 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo/hexano, 3:1) obteniendo el compuesto puro **63** (4,20 g, 30%) como un sólido amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 10,95 (s, 1H), 8,73 (dd, J = 4,22, 1,65 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,30, 1,63 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,28, 4,22 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,48 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 2,46 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,78 (s, 6H).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 169,07, 165,01, 157,69, 146,42, 145,83, 137,75, 136,34, 134,71, 129,50, 122,08, 106,64, 99,07, 96,36, 55,41, 52,85, 51,36.

## 3. Síntesis de éster metílico del ácido 5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-[1,10]fenantrolina-2-carboxílico (64)

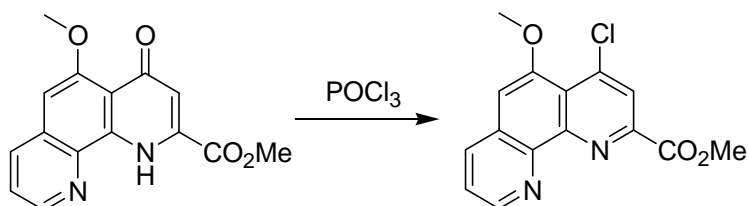


Se calentó el derivado de quinolina **63** (4,20 g, 13,28 mmoles) en difenil éter (40 ml) a 240°C durante 20 minutos. Se enfrió la disolución a temperatura ambiente, se añadió hexano obteniendo una pasta marrón que se filtró y entonces se eluyó con metanol caliente. Se concentró la disolución metanólica obteniendo un sólido marrón oscuro, que se trituró con etil éter proporcionando el producto deseado **64** (0,75 g, 20%) como un sólido marrón claro.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) 8,78 (d, J = 4,13 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,23, 1,31 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,23, 4,30 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 2,17 (s, 1H)

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) 146,77, 146,69, 141,67, 134,59, 134,53, 130,16, 124,68, 118,86, 117,30, 98,81, 86,29, 53,62.

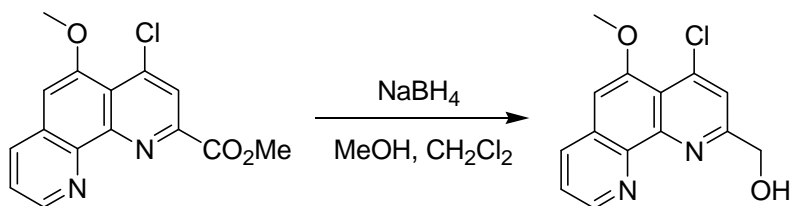
## 4. Síntesis de éster metílico del ácido 4-cloro-5-metoxi-[1,10]fenantrolina-2-carboxílico (65)



Se añadió POCl<sub>3</sub> (15 ml) al derivado de fenantrolina **65** (0,89 g, 3,13 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras la evaporación a presión reducida, se disolvió el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó secuencialmente con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó proporcionando el producto intermedio de clorofenantrolina puro **65** (1,00 g 100%) como un sólido marrón.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 9,28 (d, J = 3,63 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 7,02, 4,58 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,12 (s, 3H)

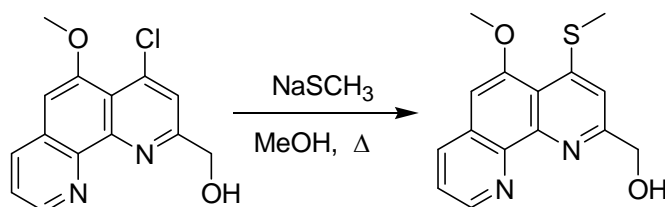
<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 164,48, 154,82, 147,69, 143,49, 139,01, 130,02, 129,68, 127,43, 124,88, 123,21, 118,84, 103,96, 56,38, 53,58.

5. Síntesis de (4-cloro-5-metoxi-[1,10]fenantrolin-2-il)-metanol (**66**)

Se añadió borohidruro de sodio sólido (0,25 g, 6,6 mmoles) en porciones a una disolución de éster metílico del ácido 4-cloro-5-metoxi-[1,10]fenantrolina-2-carboxílico **65** (1,00 g, 3,3 mmoles) en una mezcla de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:5, 50 ml) enfriada 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 18 horas. Se eliminó el disolvente y se disolvió el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó proporcionando el alcohol puro **66** (710 mg 78%) como un sólido marrón.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8,91 (s, 1H), 8,09 (dd, J = 8,06, 1,19 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 8,03, 4,40 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,06 (s, 3H).

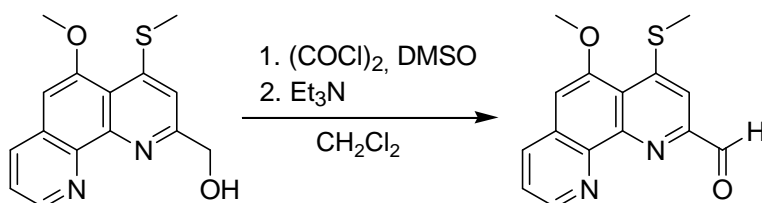
<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 160,86, 153,98, 147,66, 141,89, 134,82, 129,69, 129,29, 123,87, 123,53, 120,14, 118,85, 102,34, 65,05, 55,74.

6. Síntesis de (5-metoxi-4-metilsulfanil-[1,10]fenantrolin-2-il)-metanol (**67**)

A una disolución del derivado de cloro **66** (710 mg, 2,6 mmoles) en MeOH anhidro (10 ml), se le añadió tiometóxido de sodio sólido (906 mg, 12,9 mmoles). Se calentó a reflujo la mezcla resultante durante 8 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró obteniendo el compuesto puro **67** (500 mg, 70%) como un sólido marrón.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8,87 (d, J = 2,86 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,17 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 7,95, 4,28 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,49 (s, 3H)

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 159,49, 155,12, 150,90, 147,51, 134,36, 129,69, 128,98, 123,35, 123,17, 118,85, 114,45, 100,82, 65,59, 55,37, 16,168.

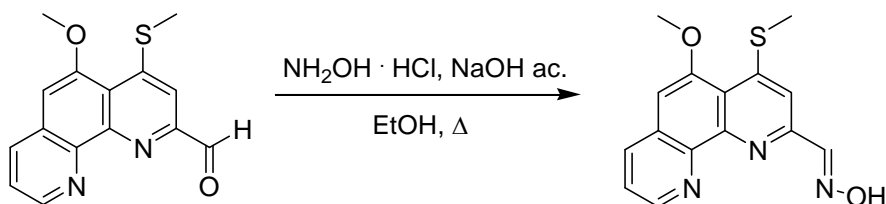
7. Síntesis de 5-metoxi-4-metilsulfanil-[1,10]fenantrolina-2-carbaldehído (**68**)

A una disolución de 2,0 M de cloruro de oxalilo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (1,4 ml, 2,8 mmoles) a -78°C, se le añadió gota a gota una disolución de DMSO anhidro (0,4 ml, 5,6 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (2 ml) bajo nitrógeno. Tras 20 minutos de agitación a -78°C, se añadió gota a gota una disolución del derivado de alcohol **67** (400 mg, 1,4 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (5 ml). Se agitó la disolución durante 50 minutos a -78°C y se añadió lentamente trietilamina (1,2 ml, 8,4 mmoles). Tras 5 minutos se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. Se añadió agua y se transfirió la mezcla a un embudo de decantación, entonces se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró proporcionando el aldehído puro **68** (375 mg, 94%) como un sólido marrón.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 10,49 (s, 1H), 9,11 (dd, J = 4,35, 1,68 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 8,10, 1,67 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 8,09, 4,36 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,61 (s, 3H)

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 194,355, 152,809, 150,630, 148,493, 134,554, 134,510, 129,708, 129,133, 123,955, 123,195, 118,867, 113,629, 103,696, 55,622, 16,366.

## 8. Síntesis de oxima de 5-metoxi-4-metilsulfanil-[1,10]fenantrolina-2-carbaldehído (A)



5 A una suspensión de aldehído **68** (330 mg, 1,16 mmoles) en etanol (16 ml), se le añadió una disolución de clorhidrato de hidroxilamina (801 mg, 11,6 mmoles) en agua (8 ml) y se calentó la mezcla a 60°C. Se añadió una disolución de NaOH al 10% hasta pH 6 y se agitó la reacción a 60°C durante 1 hora y se enfrió a 0°C. Se formó un precipitado que se filtró y se lavó con agua obteniendo la aldoxima deseada **A** (233 mg, 70%) como un sólido marrón claro.

10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 11,98 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,31 (d, J = 6,68 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 7,53, 3,71 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,54 (s, 3H)

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 154,053, 150,819, 149,909, 148,876, 147,384, 134,456, 129,938, 128,818, 123,710, 120,327, 118,498, 112,746, 102,459, 55,695, 15,324.

EM (ES<sup>-</sup>): m/z = 298.

**EJEMPLOS BIOLÓGICOS**15 **Ejemplo 7****Toxicidad**

20 Se sometieron a ensayo los posibles efectos sobre la viabilidad celular de los compuestos sometidos a ensayo en células de neuroblastoma humanas SH-SY5Y, mediante la cuantificación de la liberación de actividad lactato deshidrogenasa (LDH). Se siembran células de neuroblastoma humanas SH-SY5Y en placas de cultivo de 96 pocillos a  $10^4$  células/pocillo. Entonces se retira el medio y se incuban las células con diferentes concentraciones de los compuestos durante 24 h. Se someten a prueba los compuestos a concentraciones crecientes partiendo de 1  $\mu\text{M}$ , en medio de cultivo nuevo, con el fin de encontrar la concentración mínima a la que los compuestos son tóxicos, hasta un máximo de 1 mM. Tras 24 h, se retira el medio y se lisan las células unidas al fondo del pocillo añadiendo 50  $\mu\text{l}$  de Krebs-Hepes; Triton X-100 al 1% durante 5 minutos a temperatura ambiente. Para la cuantificación de la liberación de LDH, se usa el kit de detección de citotoxicidad de Roche (n° de catálogo 11 644 793 001). Se mide la actividad LDH mediante su absorbancia a 492 nm con 620 nm de longitud de onda de referencia.

30 En la tabla 2, se indica para cada compuesto en la segunda columna la concentración máxima a la que se sometió a prueba la toxicidad. En la tercera columna, se indica si a esta concentración máxima el compuesto era tóxico o no. Todos los compuestos resultaron no tóxicos a la concentración para la que se encontró actividad, en la mayoría de los casos incluso a una concentración de 1000 veces. Por tanto, los compuestos pueden considerarse no tóxicos.

Tabla 2

Compuesto	Concentración máxima sometida a prueba para detectar toxicidad	Sí/No
A	100 $\mu\text{M}$	S
B	1000 $\mu\text{M}$	N
C	1000 $\mu\text{M}$	N
D	1000 $\mu\text{M}$	N

<b>E</b>	100 $\mu\text{M}$	S
<b>F</b>	1000 $\mu\text{M}$	N

**Ejemplo 8****Protección frente a la muerte celular inducida por peróxido de hidrógeno**

5 El objetivo de este ensayo es determinar el efecto neuroprotector de los compuestos de fórmula (I) cuando se exponen células de neuroblastoma humanas a estrés oxidativo inducido por peróxido de hidrógeno, que es sumamente perjudicial para la célula y su acumulación produce oxidación de dianas celulares tales como ADN, proteínas y lípidos conduciendo a mutagénesis y muerte celular.

10 Se siembran células de neuroblastoma humanas SH-SY5Y en una placa de cultivo de 96 pocillos a una densidad de  $10^4$  células/pocillo. Se exponen las células a diferentes concentraciones del compuesto una hora antes del tratamiento con  $\text{H}_2\text{O}_2$  100  $\mu\text{M}$  durante 24 h. Se usó como control positivo N-acetilcisteína (NAC) 5 mM, un agente antioxidante conocido, y se preincubó 1 hora antes del tratamiento con  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Tras 24 h, se retira el medio y se lisan las células unidas al fondo del pocillo añadiendo 50  $\mu\text{l}$  de Triton X-100 al 1% en Krebs-Hepes durante 5 minutos a temperatura ambiente. Para la cuantificación de la liberación de LDH, se usó el kit de detección de citotoxicidad de Roche (nº de catálogo 11 644 793 001).

15 La concentración mínima de compuestos **A-E** para los que se determinó la protección frente a  $\text{H}_2\text{O}_2$  se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3

Compuesto	Protección frente a $\text{H}_2\text{O}_2$
<b>A</b>	0,05 $\mu\text{M}$
<b>B</b>	0,05 $\mu\text{M}$
<b>C</b>	0,005 $\mu\text{M}$
<b>D</b>	0,5 $\mu\text{M}$
<b>E</b>	0,05 $\mu\text{M}$

**Ejemplo 9**20 **Protección frente a la muerte celular inducida por 6-OHDA**

25 El objetivo de este experimento es determinar el efecto protector de los compuestos de fórmula (I) frente a la toxicidad producida por 6-OHDA. Esta toxina induce una muerte celular similar a la que se produce en la enfermedad de Parkinson, destruyendo neuronas dopaminérgicas (*"MPTP and 6-hidroxidopamina-induced neurodegeneration as models for Parkinson's disease: neuroprotective strategies"*; Grunblatt E, et al.; J Neurol. Abril de 2000; 247 Supl. 2: II95-102).

Dos o tres días antes del experimento, se siembran las células de neuroblastoma humanas SH-SY5Y en una placa de cultivo de 96 pocillos a una densidad de  $10^4$  células/pocillo. Se exponen las células al tratamiento con 6-OHDA y, finalmente, se mide la muerte celular mediante cuantificación de LDH. Como control positivo se usó NAC.

30 Se preincuban NAC y el compuesto de fórmula (I) durante 2 horas antes del tratamiento con 6-OHDA 75  $\mu\text{M}$  durante 16 horas. El ensayo se realiza en medio que contiene suero bovino fetal al 10%.



Los resultados neuroprotectores frente a la muerte celular inducida por 6-OHDA se muestran en la tabla 4. Para cada compuesto, se muestra la concentración mínima de compuesto de fórmula (I) a la que hay un efecto neuroprotector.

**Tabla 4**

Compuesto	Protección frente a 6-OHDA
<b>A</b>	0,05 $\mu\text{M}$
<b>B</b>	0,05 $\mu\text{M}$
<b>C</b>	0,5 $\mu\text{M}$
<b>D</b>	0,05 $\mu\text{M}$
<b>E</b>	0,5 $\mu\text{M}$
<b>F</b>	10 $\mu\text{M}$

5 **Ejemplo 10**

**Neuroprotección frente a la toxicidad de  $A\beta$**

10 Con el fin de evaluar la posible neuroprotección de los compuestos, se trataron previamente células SH-SY5Y, cultivadas en placas de 96 pocillos, durante 1 hora con el compuesto a diferentes concentraciones y entonces se expusieron durante 24 horas a  $A\beta_{25-35}$  200  $\mu\text{M}$  (Neosystem) para inducir estrés oxidativo extenso y muerte celular. Entonces se evalúa la capacidad del compuesto para proteger frente a esta toxicidad midiendo la LDH intracelular, usando el ensayo de LDH colorimétrico.

Está ampliamente aceptado que la actividad neurotóxica de  $A\beta$  se encuentra dentro de los aminoácidos 25-35 (véase, por ejemplo Yankner BA *et al.*, (1990) Neurotrophic and neurotoxic effects of amyloid  $\beta$  protein: reversal by tachykinin neuropeptides; Science 250:279-282).

15 En la tabla 5, se muestra la concentración mínima a la que los compuestos sometidos a prueba mostraron neuroprotección frente a la toxicidad de  $A\beta_{25-35}$ .

**Tabla 5**

Compuesto	Protección frente a $\beta$ -amiloide
<b>A</b>	5 $\mu\text{M}$
<b>B</b>	5 $\mu\text{M}$
<b>C</b>	5 $\mu\text{M}$
<b>D</b>	0,5 $\mu\text{M}$
<b>E</b>	10 $\mu\text{M}$

**Ejemplo 13****Inhibición de la secreción de A $\beta$ (1-40)**

5 Para cuantificar la secreción de A $\beta$ , se usó un método basado en ELISA. El ensayo consiste en la detección de antígeno mediante anticuerpos monoclonales selectivos anti-A $\beta$  en dos epítomos diferentes formando un “complejo de tipo sándwich”, que se detecta mediante medición colorimétrica debida a la unión de un anticuerpo secundario conjugado con peroxidasa que cataliza la conversión de un sustrato o cromógeno, TMB, en un producto coloreado, directamente proporcional a la cantidad de péptido en la muestra. Se ha analizado la producción de A $\beta$  mediante ELISA, usando un kit colorimétrico comercial: H-amyloid b-30 ELISA (The Genetics Company).

10 Se cuantificó A $\beta$  (1-40) de sobrenadantes celulares. Se ha empleado una línea celular transfectada con APP para los experimentos: CHO7W (transfectada de manera estable con ADNc de tipo natural de APP<sub>751</sub> humana). Se hicieron crecer las células en un medio de cultivo que consistía en DMEM complementado con suero bovino fetal al 2%, penicilina al 1%-estreptomicina, L-glutamina al 1% y G418 200  $\mu$ g/ml. Se siembran las células en una microplaca de cultivo de 96 pocillos, a 5000 células/pocillo y se realiza el tratamiento con diferentes compuestos a diferentes concentraciones durante 24 horas tras la siembra.

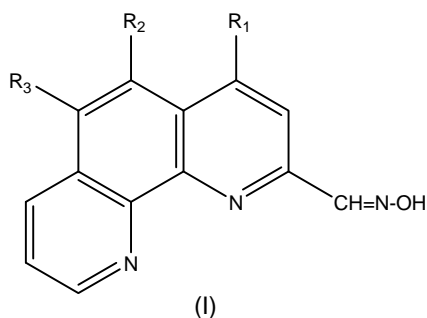
15 En la tabla 6, se muestra la concentración mínima para cada compuesto sometido a prueba a la que el compuesto inhibe la inhibición por beta-amiloide.

**Tabla 6**

<b>Compuesto</b>	<b>Inhibición de la secreción de A<math>\beta</math></b>
<b>A</b>	0,1 $\mu$ M
<b>B</b>	1 $\mu$ M
<b>C</b>	0,1 $\mu$ M
<b>D</b>	1 $\mu$ M
<b>E</b>	10 $\mu$ M

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



en la que

- 5  $R^1$  se selecciona de  $-O-R^4$  y  $-S-R^5$ , en los que  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan de H y alquilo  $C_1-C_6$ ,  
 $R^2$  se selecciona de hidrógeno, halógeno, alcoxilo  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$  y  $-O-(CH_2)_n-O-R^6$ , en el que n se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5, 6 y  $R^6$  es alquilo  $C_1-C_6$ ,  
 $R^3$  se selecciona de hidrógeno y alcoxilo  $C_1-C_6$ ,  
 con la condición de que uno de  $R^2$  y  $R^3$  es H y el otro es diferente de H,  
 10 o cualquier sal o solvato o estereoisómero o tautómero del mismo.
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan de H y metilo.
3. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que  $R^2$  se selecciona de hidrógeno, flúor, metilo, metoxilo y  $-O-(CH_2)_2-O-CH_3$ .
4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que  $R^3$  se selecciona de hidrógeno y metoxilo.
- 15 5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el doble enlace del grupo oxima  $-CH=NOH$  presenta conformación E.
6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el compuesto de fórmula (I) se selecciona de los siguientes compuestos:
- 20 oxima de 5-metoxi-4-metilsulfanil-[1,10]fenantrolina-2-carbaldehído  
 oxima de 5-fluoro-4-metoxi-[1,10]fenantrolina-2-carbaldehído  
 oxima de 4-metoxi-5-(2-metoxi-etoxi)-[1,10]fenantrolina-2-carbaldehído  
 oxima de 5-metil-4-metilsulfanil-[1,10]fenantrolina-2-carbaldehído  
 oxima de 6-metoxi-4-metilsulfanil-[1,10]fenantrolina-2-carbaldehído  
 25 oxima de 4-hidroxi-6-metoxi-[1,10]fenantrolina-2-carbaldehído.
7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso como medicamento.
8. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o estado neurodegenerativo o hematológico.
9. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en el tratamiento o prevención de cáncer
- 30 10. Compuesto para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad neurodegenerativa según la reivindicación 8, en el que la enfermedad neurodegenerativa se selecciona de enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esquizofrenia, enfermedad de Huntington, lesiones cerebrales, tales como accidente cerebrovascular e isquemia, esclerosis múltiple, epilepsia, ataxia de Friedreich, encefalopatías espongiiformes, amiloidosis, demencia vascular, taupatías, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, degeneración lobular frontotemporal, parkinsonismo panencefálico
- 35

- 5 esclerosante subagudo, parkinsonismo postencefálico, encefalitis pugilística, complejo de parkinsonismo-demencia de Guam, enfermedad de Pick, demencia frontotemporal, demencia asociada al SIDA, esclerosis múltiple, trastornos del estado de ánimo tales como depresión, esquizofrenia y trastornos bipolares, estimulación de la recuperación funcional tras accidente cerebrovascular y lesión cerebral, especialmente lesión cerebral traumática.
11. 10 Compuesto para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad hematológica según la reivindicación 8, en el que la enfermedad hematológica se selecciona de talasemia, anemia, anemia aplásica, anemia de Diamond-Blackfan, drepanocitosis, trastornos hematológicos que requieren transfusiones regulares de glóbulos rojos, síndrome mielodisplásico, disfunción cardíaca inducida por hierro, insuficiencia cardíaca inducida por hierro y diabetes.
12. 10 Compuesto para su uso en el tratamiento o prevención del cáncer según la reivindicación 9, donde el cáncer se selecciona de cáncer de intestinos, hígado, gástrico, de pecho, de pulmón, de ovarios, de próstata, glioma cerebral, linfático, de piel, de pigmento, de glándula tiroidea, leucemia y varios de médula ósea.
13. 15 Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, sus sales o solvatos o tautómeros del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
14. 20 Uso de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o cualquier sal o solvato del mismo, como reactivo para ensayos biológicos, preferiblemente como reactivo para ensayos farmacocinéticos, ensayos de cruce de la barrera hematoencefálica, ensayos de quelación, para ensayos sobre protección frente a la muerte celular inducida por peróxido de hidrógeno, protección frente a la muerte celular inducida por 6-OHDA, neuroprotección frente a la toxicidad de  $A\beta$  e inhibición de la secreción de beta-amiloide.